(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 653 209**

(51) Int. Cl.:

C07B 41/14 (2006.01)
C07B 41/02 (2006.01)
B01J 23/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2012** **PCT/IB2012/050544**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012** **WO12107877**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012** **E 12744637 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2673244**

(54) Título: **Procedimiento de oxidación de mesitol**

(30) Prioridad:

07.02.2011 EP 11153596

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2018

(73) Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

WEYRAUCH, JAN PHILIPP;
WEIS, MARTINE;
TELES, JOAQUIM HENRIQUE;
EBEL, KLAUS y
DEGLMANN, PETER

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 209 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 de oxidación de mesitol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación del mesitol con oxígeno singlete de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, y al uso de dicho procedimiento tal como se define en las reivindicaciones 19 y 20.

Recientemente, el oxígeno singlete $^1O_2$ se ha distinguido como agente oxidante de una variedad de sistemas de doble enlace. Normalmente, se obtiene mediante rutas fotoquímicas, por medio de moléculas de colorantes tales como, por ejemplo, eosina o azul de metileno, excitadas mediante radiación electromagnética que liberan su energía de excitación al oxígeno al volver al estado fundamental y que lo convierten, por tanto, del estado triplete al estado singlete. Sin embargo, este método de producción de oxígeno singlete requiere el uso de luces intensas y, por tanto, es costoso y no muy adecuado para su uso en grandes plantas químicas.

Otro modo de producción de oxígeno singlete es el seguido por J.-M. Aubry en *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 8731-8734, en el que lo libera a partir de una solución alcalina de H_2O_2 por medio de un compuesto de molibdeno.

Este procedimiento, sin embargo, presenta una serie de desventajas.

Por ejemplo, en presencia de cantidades excesivamente grandes de H_2O_2, se forma el anión tetraperoxomolibdato a partir del compuesto de molibdeno usado como catalizador y no es capaz de liberar el oxígeno singlete $^1O_2$ del H_2O_2. En su lugar, este requiere un oxotriperoxomolibdato, pero este solo está presente en soluciones en las que el H_2O_2 está presente en una concentración baja. Sin embargo, tales concentraciones bajas solo se alcanzan si, durante la reacción, se añade tanto H_2O_2 como se desintegra mediante la liberación de oxígeno singlete de nuevo. Por consiguiente, se requiere una dosificación muy precisa de H_2O_2 durante la reacción, lo que implica mayores gastos en aparatos, una velocidad de reacción más lenta y, por tanto, un bajo rendimiento espacio-tiempo. Como alternativa, solo queda la opción de producir oxígeno singlete de forma discontinua, es decir, en un procedimiento discontinuo, y tolerar menores rendimientos de oxígeno singlete y, de nuevo, mayores tiempos de reacción.

A fin de conseguir una velocidad de reacción adecuadamente elevada, de acuerdo con Aubry, los iones molibdato se han de introducir como catalizador en una concentración de 0,1 mol/l, es decir, en una cantidad muy grande (véase la página 8732, columna 1, 1). Esto aumenta los costes de fabricación del oxígeno singlete $^1O_2$ y de productos secundarios oxidados con el mismo.

Además, de acuerdo con Aubry, el rendimiento de oxígeno singlete $^1O_2$ depende también del tipo de contraión que se asigna al ion molibdato que cataliza la reacción. Por ejemplo, se obtienen rendimientos particularmente buenos con litio como contraión, pero no con potasio (véase la página 8733, 1ª columna, 2º párrafo). Sin embargo, los molibdatos de litio son compuestos muy caros y, por tanto, hacen más costosa la producción de oxígeno singlete y, por ende, la oxidación de compuestos químicos, en general, y del mesitol, en particular.

Además, los compuestos de molibdeno en presencia de H_2O_2 son solamente de una idoneidad limitada para la reacción con mesitol ya que el oxígeno singlete $^1O_2$ que se va a producir catalíticamente para este fin oxida el mesitol no solo al quinol, sino también al perquinol, formándose ambos compuestos en la proporción de 1:1 (véase la tabla 2). Antes de proceder a una reacción posterior, el perquinol se ha de reducir primero al quinol, lo que lleva a costes adicionales.

Por último, Aubry fue capaz de establecer que la dismutación del H_2O_2 catalizada con molibdato en presencia de iones molibdato depende ampliamente de la temperatura y que se obtienen rendimientos elevados de oxígeno singlete $^1O_2$ a una velocidad adecuada solo a temperaturas elevadas (véase la página 8733, 2ª columna, 2º párrafo). Sin embargo, en el caso de determinados sustratos, las altas temperaturas pueden llevar a reacciones secundarias o si no a la descomposición térmica del H_2O_2.

En la búsqueda de nuevos catalizadores para la liberación de oxígeno singlete $^1O_2$, Aubry ha identificado en *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 5844-5849 los metales alcalino-térreos Ca, Sr y Ba, elementos de los grupos 3a, 4a, 5a y 6a de la tabla periódica de los elementos, actínidos y lantánidos, y también ClO^-, BrO^-, Au^+, IO_3^- y IO_4^-. En este caso, ha detectado el oxígeno singlete $^1O_2$ a través de la reacción con rubreno-2,3,8,9-tetracarboxilato de tetrapotasio mediante oxidación de dicho derivado de rubreno por el oxígeno singlete generado en solución alcalina acuosa para dar el correspondiente endoperóxido, y determinación de su contenido por espectrometría. Para diversos compuestos oxídicos de los elementos anteriormente mencionados de la tabla periódica de los elementos, enumerados en la tabla 1 de este artículo, se obtuvieron rendimientos de endoperóxido ≥ 70 %.

Sin embargo, no hace ninguna declaración sobre si la oxidación del derivado de rubreno con el catalizador para el oxígeno singlete $^1O_2$ dado en la tabla 1 procede de forma selectiva o bien lleva a compuestos isoméricos diferentes. Por tanto, no queda claro si los compuestos obtenidos son sustancias puras o mezclas. Además, tampoco se especifica en qué cantidades y a qué temperaturas se han de usar los catalizadores y/o si cantidades mayores de H_2O_2 contrarrestan una rápida formación de oxígeno singlete $^1O_2$ y, reducen, por tanto, el rendimiento de endoperóxido. Por último, no se discute si los compuestos identificados en la tabla 1 son adecuados también para

una oxidación específica del mesitol el cual, teniendo en cuenta su apantallamiento estérico, es significativamente menos accesible a una reacción química.

En consecuencia, para el experto en la materia, esto da lugar a la tarea de proporcionar un procedimiento que se pueda usar industrialmente para la producción de oxígeno singlete $^1O_2$, y productos secundarios obtenidos a partir del mismo, que no presente las limitaciones anteriormente especificadas. En particular, el procedimiento debe ser fácil de llevar a cabo y rentable, debe producir oxígeno singlete $^1O_2$ con un alto rendimiento, incluso a concentraciones elevadas de H_2O_2, y debe proceder de un modo suficientemente rápido incluso a temperatura ambiente. El procedimiento proporcionado también debe producir, tras la conversión con los materiales de partida, productos de oxidación lo más selectivamente posible, es decir, sin la formación de grandes, o no completamente grandes, cantidades de productos secundarios. Asimismo, se desea proporcionar un procedimiento con catalizador, cuya tendencia a formar oxígeno singlete $^1O_2$ esté solo mínimamente, o nada en absoluto, influenciada por los contraiones. Otro objetivo de la invención es también ordenar las etapas individuales del procedimiento de la invención de modo que se consiga un muy elevado rendimiento de oxígeno singlete y, al mismo tiempo, una elevada selectividad con respecto al producto final obtenido a partir del oxígeno singlete preparado y un material de partida. En particular, se desea proporcionar un procedimiento con el cual se puedan oxidar sistemas de anillos tales como, entre otros, el mesitol de una forma regioselectiva o en gran medida regioselectiva.

Asimismo, el experto en la materia se le presenta la tarea de proporcionar productos rentables mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular aquellos productos que se pueden usar como componentes fundamentales para la síntesis de vitaminas, en particular de la vitamina E.

Las características principales de la invención se pueden encontrar en la reivindicación 1. Los usos de la invención son la materia objeto de las reivindicaciones 19 y 20.

En un procedimiento para la oxidación del mesitol con oxígeno singlete, el cual es liberado a partir del H_2O_2, la invención proporciona que esta liberación se efectúe con un compuesto de bismuto como catalizador.

Si se usan compuestos de bismuto para la oxidación del mesitol, no solamente se obtienen elevados rendimientos de producto, sino que la formación de un producto de reacción es claramente preferente con respecto a la formación de subproductos, tal como se mostrará más adelante en los ejemplos.

Este resultado es sorprendente, ya que en la reacción del citronelol con H_2O_2 en presencia de un compuesto de bismuto se consiguen conversiones, rendimientos y selectividades significativamente menores, tal como se muestra igualmente más adelante en los ejemplos. Por consiguiente, los compuestos de bismuto solo son capaces de producir altos rendimientos de oxígeno singlete $^1O_2$ en determinadas circunstancias y, además, de lograr condiciones de reacción bajo las cuales dicho oxígeno singlete $^1O_2$ convierte las moléculas de sustrato en especies oxidadas que consisten esencialmente en un isómero individual, o al menos una fracción grande del mismo.

Además, es evidente a partir del anteriormente mencionado artículo de Aubry en *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 5844-5849, el cual trata de la evaluación de varios óxidos, cloruros o nitratos de metal con respecto a su capacidad para liberar oxígeno singlete $^1O_2$, que los compuestos de bismuto no son muy adecuados a este respecto. En la tabla 1 de la página 5845, la cantidad de oxígeno singlete formado, como ya se ha mencionado anteriormente, se cuantifica por medio de una determinación espectroscópica de un derivado de rubreno oxidado por el oxígeno singlete. Si el bismuto en forma de óxido de bismuto se usa como catalizador, se obtienen rendimientos de derivado de rubreno oxidado que están por debajo del 10 %. Cuando se usa bismutato de sodio $NaBiO_3$ como catalizador, ni siquiera prácticamente se consigue conversión alguna, es decir, no se consigue la oxidación del derivado de rubreno especificado inducida por el oxígeno singlete $^1O_2$.

Se asume que el mesitol, al ser un sistema de anillo con 3 grupos metilo, puede ser oxidado por el oxígeno singlete al menos con precisamente la misma dificultad que el derivado de rubreno mencionado previamente y, teniendo en cuenta su gran apantallamiento estérico con los 3 grupos metilo ya mencionado, es probablemente incluso menos accesible a una oxidación con oxígeno singlete $^1O_2$.

Por consiguiente, de nuevo frente a este antecedente, es sorprendente no solo que se pueda liberar oxígeno singlete $^1O_2$ en grandes cantidades a partir del H_2O_2, sino que, además, se consiga una oxidación selectiva del mesitol a 2,4,6-trimetilquinol mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Se ha encontrado también que cuando se usa un compuesto de bismuto de acuerdo con el procedimiento, la concentración de H_2O_2 en la solución de reacción no influye en la formación del oxígeno singlete $^1O_2$ y, por tanto, en la estructura del compuesto de bismuto catalíticamente activo. En particular, concentraciones excesivamente elevadas de H_2O_2 no conducen a la formación de complejos de bismuto altamente coordinados que han perdido su capacidad para liberar oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2, tal como se observa normalmente con oxocompuestos de molibdeno.

La expresión "compuesto de bismuto" se ha de entender que significa una amplia variedad de compuestos de bismuto (III), los cuales se enumeran a continuación. La expresión "compuesto de bismuto" comprende uno o más representantes que se seleccionan entre el grupo siguiente: oxiacetato de bismuto (III) (N.º CAS 5142-76-7),

carbonato básico de bismuto (III) (N.º CAS 5892-10-4), que se denomina también oxicarbonato de bismuto (III) o subcarbonato de bismuto (III), cloruro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-60-2), 2-etilhexanoato de bismuto (III) o sal de bismuto (III) del ácido 2-etilhexanoico (N.º CAS 67874-71-9), oxinitrato de bismuto (III) (N.º CAS 10361-46-3), nitrato básico de bismuto (III) (N.º CAS 1304-85-4), que se denomina también hidroxinitrato de bismuto (III), nitrato de bismuto (III) pentahidrato (N.º CAS 10035-06-0), óxido de bismuto (III) (N.º CAS 1304-76-3), oxicloruro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-59-9), subgalato de bismuto (III) (N.º CAS 99-26-3), subsalicilato de bismuto (III) (N.º CAS 14882-18-9), sulfato de bismuto (III) (N.º CAS 7787-68-0), tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)bismuto (III) (N.º CAS 142617-53-6), acetato de bismuto (III) (N.º CAS 22306-37-2), aluminato de bismuto (III) hidrato (N.º CAS 308796-32-9), óxido de bismuto, plomo, estroncio, calcio y cobre (N.º CAS 116739-98-1), bromuro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-58-8), citrato de bismuto (III) (N.º CAS 813-93-4), fluoruro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-61-3), yoduro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-64-6), molibdato de bismuto (III) (N.º CAS 13595-85-2), molibdato de bismuto (N.º CAS 51898-99-8), óxido de bismuto y molibdeno (N.º CAS 13565-96-3), oxiyoduro de bismuto (III) (N.º CAS 7787-63-5), oxiperclorato de bismuto (III) hidrato (N.º CAS 66172-93-8), fosfato de bismuto (III) (N.º CAS 10049-01-1), seleniuro de bismuto (III) (N.º CAS 12068-69-8), óxido de bismuto, estroncio, calcio y cobre (N.º CAS 114901-61-0), subnitrato de bismuto (III) hidrato (N.º CAS 13595-83-0), sulfuro de bismuto (III) (N.º CAS 1345-07-9), telururo de bismuto (III) (N.º CAS 1304-82-1), titanato de bismuto (III) (N.º CAS 12048-51-0), tungstato de bismuto (III) (N.º CAS 13595-86-3), óxido de bismuto, cobalto y zinc, Bi-Co-ZnO con la fórmula $(Bi_2O_3)_{0,07}(CoO)_{0,03}(ZnO)_{0,90}$, trifluorometanosulfonato de bismuto (III) (N.º CAS 88189-03-1) y zirconato de bismuto (III) (N.º CAS 37306-42-6).

Un compuesto de bismuto particularmente preferente ha demostrado ser uno que comprende al menos un representante que se selecciona entre el grupo de óxidos de bismuto, nitratos de bismuto, oxinitratos de bismuto, óxido de bismuto, cobalto y zinc (Bi-Co-Zn-O) con la fórmula $(Bi_2O_3)_{0,07}(CoO)_{0,03}(ZnO)_{0,90}$, y citrato de bismuto (III) ya que cada uno de estos compuestos, tal como se muestra igualmente más adelante en los ejemplos, en la reacción del mesitol y el H_2O_2 produce rendimientos muy elevados de 2,4,6-trimetilquinol con alta selectividad.

El término "mesitol" es equivalente al término 2,4,6-trimetilfenol.

De acuerdo con la invención, "oxígeno singlete" se ha de entender que significa cualquier tipo de oxígeno molecular en el que están presentes dos electrones sin emparejar, es decir, el oxígeno singlete comprende ambas especies de oxígeno molecular en las que los dos electrones sin emparejar están presentes en uno y el mismo orbital π* (símbolo del término $^1\Delta_g$) y también en dos orbitales π* diferentes (símbolo del término $^1\Sigma^+_g$).

En el contexto de la invención, el H_2O_2 se usa en diferentes concentraciones que están entre un 5 y un 60 % en peso en agua dependiendo del procedimiento de procesamiento.

Para el procedimiento de procesamiento rápido y homogéneo, el mesitol como material de partida del procedimiento, se introduce como carga inicial en un disolvente miscible con agua.

En una realización adicional de la invención, el mesitol como material de partida, se introduce como carga inicial en una mezcla de agua y disolventes miscibles con agua. La fracción de agua en la mezcla está entre un 0,01 y un 90 % en peso, preferentemente entre un 0,02 y un 50 % en peso y, en una realización particularmente preferente, entre un 0,03 y un 30 % en peso. Particularmente, en el caso de mezclas de reacción muy concentradas, se debe asegurar que el contenido de agua se mantenga más bien bajo ya que se forma agua durante la preparación del oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2. Sin embargo, un contenido excesivamente elevado de agua lleva a que el material de partida se disuelva en un grado notablemente peor, o a que no se disuelva en absoluto, en la mezcla de reacción.

Un disolvente particularmente adecuado en el que se introduce el mesitol como carga inicial ha demostrado ser un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Este alcohol se selecciona entre el grupo de alcoholes monohídricos, dihídricos y/o trihídricos. Un alcohol trihídrico particularmente preferente se selecciona del grupo del glicerol, trimetilolpropano o butanotriol. El término "butanotriol" se entiende que significa el 1,2,4-trihidroxibutano y también el 1,2,3-trihidroxibutano. Los alcoholes trihídricos, en particular dichos alcoholes trihídricos, son muy adecuados ya que estos tienen igualmente carácter polar y no polar y, por tanto, son capaces de disolver el mesitol muy fácilmente aunque, por otra parte, no son tan viscosos como para que conlleven solamente una disolución muy lenta del mesitol como material de partida.

Los alcoholes dihídricos comprenden 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, 3-metil-2,4-pentanodiol, 1,2-etanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,2-pentanodiol, dietilenglicol (sinónimo de β,β'-dihidroxidietil éter), trietilenglicol (sinónimo de etilenglicol di-β-hidroxietil éter). Además, estos compuestos presentan la ventaja respecto a los alcoholes trihídricos de que, en la mayoría de los casos, tienen una viscosidad menor y, por tanto, las mezclas de reacción son más fáciles de agitar, como resultado de lo cual el procedimiento se puede hacer más rentable.

Un alcohol monohídrico inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono comprende uno o más representantes del grupo que comprende metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol, 2-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-fluorobutanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-2-butanol en todas las formas isoméricas, 3-pentanol, 1-butanol, 2-pentanol en todas las formas isoméricas, 3,3-dimetil-2-butanol, 2,3-dimetil-2-butanol, 3-metil-3-pentanol, 2-metil-2-pentanol, 2-etoxietanol sinónimo

de etilenglicol monometil éter, 2-metil-3-pentanol, 1-cloro-2-propanol, 2-metil-1-butanol, 2-cloroetanol, 4-metil-2-pentanol en todas las formas isoméricas, 3-metil-1-butanol, 2-cloro-1-propanol en todas las formas isoméricas, 3-metil-2-pentanol, 2-etoxietanol sinónimo de etilenglicol monoetil éter, 3-hexanol, 2,2-dimetil-1-butanol, 1-pentanol, 2-hexanol en todas las formas isoméricas, ciclopentanol, 2-isopropoxietanol sinónimo de etilenglicol monoisopropil éter, 2,3-dimetil-1-butanol, 3-metoxi-2-butanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-metil-1-pentanol, 2-etilbutanol, 2-bromoetanol, 2-n-propoxietanol, 2,2,2-tricloroetanol, 3-metil-1-pentanol, 4-metil-1-pentanol, 1-hexanol, 2-isobutoxietanol, 2,6-butoxietanol, 2,4-dimetil-1-pentanol, 3-cloro-1-propanol, 4-hidroxi-4-metil-2-pentanol, 2-n-butoxietanol, alcohol 2-aminoetílico, alcohol tetrahidrofurílico, 3-bromo-1-propanol, 2-metil-1,2-propanodiol, 2,2-dibromoetanol, 2,3-butanodiol, 2,3-dicloropropanol, 1,2-propanodiol, 2-(2-etoxi)etanol sinónimo de dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, 1-metilciclopentanol y 2,3-dibromo-1-propanol.

Entre estos alcoholes monohídricos, el etanol y el metanol han demostrado ser particularmente útiles, ya que, por un lado, tienen una baja viscosidad y, por el otro, el rendimiento de oxígeno singlete $^1O_2$ es extremadamente elevado y, finalmente, estos dos disolventes se pueden mezclar, teniendo en cuenta, por así decirlo, su carácter hidrófilo y lipófilo, directamente con muchos otros disolventes, lo que permite también la conversión de materiales de partida que no se disolverían *per se* en disolventes polares-próticos. El uso de metanol o etanol o una mezcla de los mismos como disolvente aumenta, por tanto, la velocidad del procedimiento y hace este más rentable ya que la agitación de la mezcla de reacción es posible fácilmente y la reacción procede muy rápidamente.

En una realización adicional de la invención, el disolvente que comprende mesitol se alcaliniza usando una base. Se han ensayado varias bases y se han obtenido resultados particularmente buenos con respecto al rendimiento y la selectividad del 2,4,6-trimetilquinol con soluciones acuosas o alcohólicas de un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalino-térreo. Análogamente, se han obtenido buenos resultados con una solución acuosa o alcalina de un alcoholato o de un hidruro. Las diferentes bases se pueden usar también en una mezcla entre sí y producir, por tanto, resultados similares.

La expresión "hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalino-térreo" se entiende que significa todos los hidróxidos que se pueden preparar con metales alcalinos del primer grupo de la tabla periódica de los elementos o con metales alcalino-térreos del segundo grupo de la tabla periódica de los elementos.

Además de las soluciones acosas de hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos ya especificadas, otras bases que se pueden usar también son alcoholatos o hidruros. El término "alcoholato" se entiende que significa la forma desprotonada de al menos uno de los alcoholes enumerados anteriormente el cual está coordinado con un catión metálico monovalente, divalente, trivalente o tetravalente. El alcoholato como tal está presente en forma concentrada, o bien se disuelve en un alcohol, aunque no en agua. Un alcoholato particularmente seleccionado comprende uno o más miembros que se seleccionan entre el grupo de dialcoholatos de zinc, dialcoholatos de titanio y tetraalcoholatos de titanio, dialcoholatos de metales alcalino-térreos y alcoholatos de metales alcalinos. Representantes muy particularmente preferentes de un alcoholato se seleccionan entre el grupo que comprende isopropilato de litio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de potasio, dimetanolato de magnesio, dietanolato de magnesio, diisopropilato de calcio, dimetanolato de calcio y dietanolato de calcio.

Un hidruro de acuerdo con la invención se selecciona entre el grupo que comprende hidruro de calcio, hidruro de diisobutil-aluminio, hidruro de litio, hidruro de magnesio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, hidruro de titanio (II) o hidruro de titanio (IV), hidruro de trifenil-estaño e hidruro de zirconio (II). Teniendo en cuenta su fácil disponibilidad y su coste relativamente bajo, son particularmente preferentes el hidruro de sodio y/o el hidruro de calcio. También es posible usar mezclas de los hidruros especificados.

En el transcurso de la operación del procedimiento de la invención, se ha encontrado que hay un efecto positivo sobre su rendimiento si el mesitol como material de partida, se introduce como carga inicial en un disolvente miscible con agua, se alcaliniza con una base y solo entonces se hace reaccionar con reactantes adicionales tales como un compuesto de bismuto y H_2O_2.

No obstante, si el compuesto de bismuto actúa como catalizador en solución, en primer lugar se alcaliniza y solo entonces se añaden el mesitol y el H_2O_2 como reactantes y después se forma también el 2,4,6-trimetilquinol, aunque con unos rendimientos no tan elevados como puede verse en el ejemplo 31.

En una realización del procedimiento de la invención, el disolvente se alcaliniza usando la base, añadiendo solamente los reactantes adicionales una vez que la base se ha disuelto completamente. Este desarrollo se usa en particular cuando no se desea un transcurso del procedimiento lo más rápido posible, sino más bien un alto rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol. Esto se consigue solamente en el caso de una disolución completa de la base. Una ventaja adicional de esta realización es que, como consecuencia de la adición sucesiva de la base y los reactantes adicionales, no se produce el calentamiento súbito de la mezcla de reacción, asociado a un menor rendimiento del producto de oxidación del mesitol. Sin embargo, dicho calentamiento se observa si, en primer lugar, tras la disolución o incorporación de la base, es liberado calor y, al mismo tiempo, la formación del oxígeno singlete $^1O_2$ en presencia del compuesto de bismuto y H_2O_2 procede igualmente de forma exotérmica.

Se ha encontrado también que para un alto rendimiento de oxígeno singlete y, por tanto, de mesitol como material de partida oxidado, la proporción entre la cantidad de mesitol y la cantidad de base es decisiva. Es importante añadir la base en una relación molar que corresponde a una cantidad de 0,1 a 10 veces la cantidad molar del mesitol, preferentemente de 0,2 a 5 veces la cantidad molar y, en una realización particularmente preferente, de 0,5 a 1,5 veces la cantidad molar. Si la cantidad establecida de base era menor, esto causaba una disminución de la producción de oxígeno singlete y, por tanto, de producto final 2,4,6-trimetilquinol. Si se usaban cantidades mayores que las especificadas anteriormente, no se podía obtener tampoco un alto rendimiento de oxígeno singlete. Por consiguiente, a la cantidad de base en función del mesitol como material de partida, se le atribuye una particular importancia para la invención de acuerdo con el procedimiento. Tal como puede verse más adelante en los ejemplos, se obtienen rendimientos particularmente elevados de oxígeno singlete y, por tanto, de 2,4,6-trimetilquinol si la base se añade en una cantidad equimolar o prácticamente equimolar en base al mesitol. "Cantidad prácticamente equimolar" significa que las cantidades molares de mesitol y base difieren en no más de un 3 %.

Como ya se ha indicado anteriormente, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente de modo que no influya negativamente en el rendimiento del producto como consecuencia de un posible calentamiento localmente considerable. Así pues, un desarrollo de la invención proporciona conseguir una temperatura de reacción aproximadamente constante mediante la disolución mecánica de la base. La expresión "disolución mecánica" se ha de entender que significa la disolución de la base mediante ultrasonidos o mediante un mecanismo de agitación, es decir, sin introducción de calor.

En una realización de la invención, el compuesto de bismuto se añade al disolvente alcalino que comprende mesitol. La combinación de las etapas del procedimiento – introducción, como carga inicial, del mesitol como material de partida en un disolvente miscible con agua, - alcalinización con una base y - adición posterior del compuesto de bismuto, no solamente aumenta la velocidad de reacción, sino que lleva también a una menor formación de subproductos.

Como se puede observar en la Fig. 3 (diagrama de barras), una adición rápida del compuesto de bismuto a la mezcla de reacción no lleva a una caída de los valores del rendimiento y la selectividad por el producto 2,4,6-trimetilquinol. Por consiguiente, una realización esencial del procedimiento consiste en añadir el compuesto de bismuto al disolvente alcalino que comprende mesitol durante un periodo de 1 min a 10 h, preferentemente durante un periodo de 2 min a 7 h y, en una variante particularmente favorable, durante un periodo de 5 min a 1 h. Se observa que una adición del compuesto de bismuto durante 7 h lleva incluso a valores ligeramente inferiores del rendimiento y la selectividad que en el caso de una adición durante 1 h. En consecuencia es preferente una adición bastante rápida la cual, además, acelera el procedimiento de acuerdo con la invención y, por tanto, lo hace más rentable.

El molibdato de disodio Na_2MoO_4 como representante de los compuestos de molibdeno no es capaz de conseguir esto ya que, en el caso de añadir el compuesto durante 1 hora, los valores del rendimiento y la selectividad del 2,4,6-trimetilquinol caen a aproximadamente la mitad en comparación con la adición durante 7 horas de molibdato de disodio Na_2MoO_4 a la mezcla de reacción.

Tras seleccionar los compuestos de bismuto anteriormente mencionados, al menos un compuesto seleccionado entre el grupo de los óxidos de bismuto y/o los nitratos de bismuto y/o los oxinitratos de bismuto y/o el óxido de bismuto, cobalto y zinc (Bi-Co-Zn-O) y/o el citrato de bismuto, ha demostrado ser particularmente adecuado para la producción del oxígeno singlete. Durante la oxidación del mesitol a 2,4,6-trimetilquinol, todos estos compuestos producen rendimientos por encima del 40 % y selectividades por encima del 50 %, como se puede ver con referencia a los ejemplos 22 a 24 (sinónimos de los ejemplos 5, 11 y 8), 26 y 28.

Del grupo anteriormente mencionado, a su vez, ha destacado en particular el compuesto de bismuto que se selecciona entre el grupo de óxido de bismuto (III) (Bi_2O_3, N.º CAS 1304-76-3), nitrato de bismuto (III) pentahidrato ($Bi(NO_3)_3$ * 5 H_2O, N.º CAS 10035-06-0), subnitrato de bismuto, denominado también con el nombre de oxinitrato de bismuto (III) ($Bi(O)NO_3$, N.º CAS 10361-46-3) y subnitrato de bismuto (III) monohidrato ($Bi(O)NO_3$ * H_2O, N.º CAS 13595-83-0) o entre una mezcla de dos o más de estos compuestos,. Cuando se usan los 4 compuestos de bismuto mencionados anteriormente, es posible igualmente obtener rendimientos del producto de oxidación del mesitol por encima del 40 %, aunque en este caso con una selectividad ≥ 55 %.

Con respecto a la selectividad y el rendimiento del producto de oxidación, como puede verse en los ejemplos 4 a 6, los óxidos de bismuto se han distinguido especialmente. Por consiguiente, el compuesto de bismuto en una realización particularmente excelente del procedimiento de la invención se selecciona entre el grupo de los óxidos de bismuto. En particular, el compuesto de bismuto es óxido de bismuto (Bi_2O_3, N.º CAS 1304-76-3).

Una realización adicional del procedimiento de la invención determina que la base se añade en una relación molar que corresponde a una cantidad de 1 a 20,4 veces la cantidad molar del compuesto de bismuto, preferentemente de 5 a 15 veces la cantidad molar y, en una realización particularmente preferente, de 5 a 10,2 veces la cantidad molar del compuesto de bismuto. Finalmente, en una realización altamente preferente, la base se añade en una cantidad molar que corresponde a una cantidad de 10 veces la cantidad molar del compuesto de bismuto o de aproximadamente 10 veces la cantidad molar. "Aproximadamente 10 veces la cantidad molar" significa que la

cantidad molar de base es de 9,8 a 10,2 veces mayor que la cantidad molar del compuesto de bismuto.

Cómo influye la cantidad de base con respecto a la cantidad de compuesto de bismuto sobre el rendimiento de reacción se muestra en los ejemplos experimentales 16 a 21 por medio del ejemplo para el óxido de bismuto (Bi_2O_3). Estos resultados, sin embargo, no se limitan al óxido de bismuto *per se*, sino que se aplican de un modo similar a los otros compuestos de bismuto especificados anteriormente, en particular a los óxidos de bismuto, nitratos de bismuto, oxinitratos de bismuto, el óxido de bismuto, cobalto y zinc (Bi-Co-Zn-O) y el citrato de bismuto. Además, son también válidos para los últimos compuestos especificados si estos están en forma de una mezcla o si algunos de ellos están en forma de una mezcla.

Una realización adicional del procedimiento de la invención es que, por equivalente molar de compuesto de bismuto, se usan entre 1 y 50 equivalentes molares de mesitol, preferentemente entre 5 y 20 equivalentes molares y, en una realización particularmente preferente, entre 5 y 10 equivalentes molares.

En muchos experimentos, de los cuales los ejemplos 4 a 15 son solo una selección, se ha encontrado que, con respecto al rendimiento del producto de oxidación 2,4,6-trimetilquinol y con respecto a la selectividad de la reacción, deben reaccionar entre 1 y 50 equivalentes molares de mesitol por equivalente molar de compuesto de bismuto. Se consiguieron rendimientos satisfactorios cuando se usaron entre 5 y 20 equivalentes molares de mesitol por equivalente molar de compuesto de bismuto catalíticamente activo. Por último, los rendimientos más altos de mesitol oxidado se consiguieron con una relación molar entre el compuesto de bismuto y el mesitol de 1:10 a 1:20, siendo un exceso molar de 10 veces de mesitol por equivalente molar de compuesto de bismuto el que produjo claramente los mejores resultados. De acuerdo con esto, en una realización particularmente productiva de la invención, se usan 10 equivalentes molares de mesitol por equivalente molar de compuesto de bismuto.

Una realización adicional del procedimiento de la invención prevé que se añada el H_2O_2 a la solución alcalina que comprende mesitol y compuesto de bismuto.

De acuerdo con la invención, es beneficioso para el procedimiento de procesamiento si el mesitol como material de partida, el compuesto de bismuto y el disolvente alcalino están ya presentes antes de añadir el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Si no se adopta este procedimiento, sino que se mezcla en cambio un disolvente alcalinizado con una mezcla de peróxido de hidrógeno y mesitol, entonces los rendimientos obtenidos del producto 2,4,6-trimetilquinol no son tan elevados como los observados en el ejemplo 31.

Como ya se ha establecido anteriormente, la adición de base es esencial para el funcionamiento del procedimiento de la invención. En particular, se puede ver en los ejemplos 16 a 21 que, en ausencia de base, tanto la conversión de mesitol como también el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol y asimismo la selectividad con la cual se obtiene disminuyen considerablemente. Se asume que dicha base tiene un efecto catalítico, probablemente desprotonando al menos uno de los compuestos del material de partida, el compuesto de bismuto y/o el H_2O_2 y, por tanto, haciéndolo así más fácilmente accesible y/o más reactivo. De acuerdo con esto, a la proporción base: H_2O_2 se le atribuye también un significado inventivo. En una realización adicional del procedimiento, la invención prevé, por tanto, que la relación molar entre la base y el H_2O_2 sea de entre 1:4 y 1:20, preferentemente entre 1:8 y 1:15 y, en una realización particularmente preferente, entre 1:9 y 1:12. Se pueden encontrar rendimientos particularmente buenos en los ejemplos 4 a 15. Por consiguiente, una realización altamente preferente del procedimiento de la invención prevé que la relación molar entre la base y el H_2O_2 sea de entre 1:9,8 y 1:10.

En una realización adicional, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque, por equivalente molar de mesitol, se añade al disolvente alcalino un exceso molar de 2 a 70 veces, preferentemente de 5 a 40 veces y, en una realización particularmente favorable, un exceso de 10 a 30 veces de H_2O_2.

Un factor determinante del coste para el procedimiento de reacción es la cantidad de material de partida, en el presente caso de mesitol. Por consiguiente, se desea hacer reaccionar este lo más posible con el oxígeno singlete $^1O_2$ generado a partir del H_2O_2 para dar el correspondiente 2,4,6-trimetilquinol. Por tanto, se usa un exceso de peróxido de hidrógeno. Sin embargo, por razones de coste, por otro lado también, es importante de nuevo no hacer demasiado grande este exceso de H_2O_2. Por ello, en base al mesitol, ha demostrado ser particularmente útil un exceso molar de 10 a 30 veces de H_2O_2. Es evidente a partir de los ejemplos 4 a 15 que, por equivalente molar de mesitol, se añade al disolvente alcalino de modo particularmente preferente un exceso molar de 10 veces de H_2O_2.

Sorprendentemente, se ha encontrado asimismo que el rendimiento de oxígeno singlete $^1O_2$ es prácticamente independiente de la concentración del peróxido de hidrógeno usada (véase con respecto a los ejemplos 4 a 15). Por razones de coste, el peróxido de hidrógeno H_2O_2 usado de acuerdo con la invención tiene una concentración de un 5 a un 60 % en peso, preferentemente de un 10 a un 55 % en peso y, en una realización particularmente preferente, de un 30 a un 50 % en peso. Soluciones con una concentración de un 30 a un 50 % de peróxido de hidrógeno están disponibles en el mercado a un coste favorable y se pueden almacenar y procesar sin problemas, y, por tanto, se usan preferentemente.

En contraste con los compuestos de bismuto, las especies molibdato en particular reaccionan sensiblemente a la concentración y cantidad del H_2O_2 usadas. Como ya se ha mencionado anteriormente, si el H_2O_2 está en concentraciones muy altas o si el H_2O_2 se añade demasiado rápidamente a un medio de reacción mezclado con el compuesto catalizador, estas especies pueden perder su capacidad para liberar oxígeno singlete $^1O_2$.

En una variante adicional del procedimiento de la invención, el H_2O_2 se añade al disolvente alcalino que comprende mesitol y un compuesto de bismuto en un lote.

Mediante la adición de H_2O_2 en un lote, el procedimiento de procesamiento se puede acortar y no necesita un sistema de control de la adición para el H_2O_2. Por consiguiente, esta realización de la invención es particularmente rentable y se puede usar en particular si se han de hacer reaccionar pequeñas cantidades de mesitol.

Una variante adicional del procedimiento de acuerdo con la invención prevé que el H_2O_2 se añada al disolvente alcalino que comprende mesitol y compuestos de bismuto durante un periodo de 30 min a 14 h, preferentemente durante un periodo de 45 min a 7 h y, de modo particularmente preferente, durante un periodo de 1 h a 7 h.

Dependiendo de la cantidad de mesitol como material de partida, el uso de la cantidad de H_2O_2 correspondiente lleva a un fenómeno de calor local en la mezcla de reacción. Esto se observa particularmente en el caso de grandes cantidades de mesitol, que requieren cantidades correspondientes de H_2O_2, y cuando se usa una solución de H_2O_2 con una concentración del 50 % en peso. Dicho calentamiento local promueve la formación de subproductos y reduce los valores del rendimiento y la selectividad. Estas desventajas se pueden superar añadiendo H_2O_2 en el periodo de tiempo indicado anteriormente y, de modo particularmente ventajoso, durante un periodo de tiempo de 1 h a 7 h.

Si se usan grandes cantidades de mesitol como material de partida y una solución de H_2O_2 con una concentración del 50 % en peso, entonces, por las razones especificadas anteriormente, en una variante altamente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, es apropiado añadir el H_2O_2 al disolvente alcalino que comprende mesitol y compuesto de bismuto durante un periodo de 2 h a 7 h.

El calentamiento local de la mezcla de reacción, que requiere una adición continua de H_2O_2 durante un largo periodo de tiempo, no se observó con cantidades relativamente pequeñas del mesitol como material de partida, y particularmente, cuando se usaban soluciones de H_2O_2 con una concentración del 30 % en peso, por fracción de peso de H_2O_2. Como ya se ha indicado anteriormente, la concentración de H_2O_2 no influye en la capacidad del compuesto de bismuto para liberar oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2 y, por consiguiente, para desplazar la formación de 2,4,6-trimetilquinol a valores menores. Esto es cierto hasta un grado particularmente notable para los compuestos de bismuto: óxido de bismuto (Bi_2O_3, N.º CAS 1304-76-3, véanse los ejemplos 5 y 13) y nitrato de bismuto pentahidrato ($Bi(NO_3)_3$ * 5 H_2O (N.º CAS 10035-06-0, véanse los ejemplos 8 y 14).

Por consiguiente, una realización adicional de la invención prevé que el H_2O_2 se añada al disolvente alcalino de forma continua, asociado a la realización de ahorro de tiempo y coste del procedimiento de acuerdo con la invención.

Al contrario que los compuestos de molibdeno, que son capaces de liberar fracciones cada vez mayores de oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de una solución de peróxido de hidrógeno a medida que aumenta la temperatura (veáse *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 8731-8734, página 8731, columna derecha, párrafo 2), los compuestos de bismuto de acuerdo con la invención son capaces de generar cantidades uniformes de oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2 independientemente de la temperatura. Por tanto, el procedimiento de acuerdo con la invención prevé una realización adicional en la que el H_2O_2 se añade a una temperatura del disolvente de 0-90 °C, preferentemente de 5-50 °C y, de modo particularmente preferente, de 10-30 °C. Así pues, es posible llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, que es, por tanto, rentable y no requiere, sin embargo, mucho tiempo.

La operación rentable del procedimiento de acuerdo con la invención se facilita también manteniendo la fracción de compuesto de bismuto catalíticamente activo en base a la cantidad de H_2O_2 muy baja y obteniendo, sin embargo, un alto rendimiento de producto, en particular 2,4,6-trimetilquinol. En consecuencia, una realización adicional de la invención prevé que la relación molar entre el compuesto de bismuto y el H_2O_2 sea de entre 1:20 y 1:400, preferentemente entre 1:50 y 1:205 y, particularmente preferente, entre 1:50 y 1:105. Se consiguen valores excepcionalmente altos para el rendimiento y la generación selectiva de 2,4,6-trimetilquinol si la relación molar entre el compuesto de bismuto y el H_2O_2 es de entre 1:100 y 1:100,7.

En el contexto de la presente solicitud, el rendimiento en % significa el número de moles de producto 2,4,6-trimetilquinol que se obtienen dividido por la cantidad de mesitol usada, expresada igualmente en moles, y multiplicado por 100.

En el contexto de la presente divulgación, el porcentaje en peso se denota como "% p/p" o "% en peso", usando las dos expresiones como sinónimos.

En el contexto de la presente solicitud, la selectividad en % se entiende que significa el número de moles de producto 2,4,6-trimetilquinol dividido por la cantidad convertida de mesitol, expresada igualmente en moles,

multiplicado por 100.

Una realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se consigue cuando se alcanza una alta selectividad puesto que entonces el mesitol exclusivamente, o prácticamente exclusivamente, no reaccionado se puede recuperar y, obviamente, reutilizar. Puesto que la separación del producto 2,4,6-trimetilquinol del mesitol no reaccionado se asocia con ciertos gastos, un procedimiento particularmente preferente del proceso de acuerdo con la invención está presente entonces en particular cuando se consigue un elevado rendimiento y, por tanto, cuando se alcanza una elevada selectividad del 2,4,6-trimetilquinol asociada simultáneamente a una alta conversión del mesitol.

La invención proporciona además un producto que es obtenible mediante el procedimiento anteriormente descrito. El término “producto” se entiende que significa al menos uno de los compuestos siguientes: 2,4,6-trimetilquin-4-ol (1), 2,4,6-trimetil-4-perquinol (2), 2,4,6-trimetilquin-2-ol (3), 2,4,6-trimetil-2-perquinol (4), 2,4,6-trimetilquin-2,4-diol (5), 2,4,6-trimetil-2-hidroperoxiquin-4-ol (6), 2,4,6-trimetil-4-hidroperoxiquin-2-ol (7), 2,4,6-trimetil-2,4-dihidroperoxiquinol (8), 2,4,6-trimetilquin-2,4,6-triol (9), 2,4,6-trimetil-6-perhidroxiquin-2,4-diol (10), 2,4,6-trimetil-2,6-diperhidroxiquin-4-ol (11) y 2,4,6-trimetil-2,4,6-trihidroperoxiquinol (12), tal como se muestra en la Fig. VP, y mezclas de los mismos.

Se da una preferencia muy particular al producto 2,4,6-trimetilquin-4-ol ya que se forma en grandes cantidades de acuerdo con el procedimiento y representa un compuesto clave para la síntesis de otras sustancias naturales.

Otra realización desarrollada de la invención prevé el uso del procedimiento descrito previamente para la producción de 2,4,6-trimetilhidroquinona. Dicha molécula se obtiene calentando el 2,4,6-trimetilquinol en condiciones no ácidas en un medio líquido a una temperatura de al menos 110 °C de modo que el pH no caiga por debajo de 6. Este medio incluye preferentemente un compuesto básico que comprende un metal alcalino y/o un metal alcalino-térreo.

Asimismo, la invención prevé el uso de un procedimiento de acuerdo con la invención para la síntesis de vitamina E. Este uso es de un gran beneficio técnico en cuanto que hace innecesaria la oxidación, usada normalmente para este fin, del precursor 2,3,6-trimetilfenol, con el sistema catalítico basado en cloruro de cobre (II) muy corrosivo. Además, el mesitol es significativamente más rentable de obtener que dicho 2,3,6-trimetilfenol.

Otras características, detalles y ventajas de la invención resultan de la redacción de las reivindicaciones y también de la siguiente descripción de los ejemplos con respecto a las tablas y figuras.

Estas muestran lo siguiente:

Fig. VP: Productos obtenibles mediante el procedimiento de la invención
Fig. 1: Esquema de reacción para la oxidación del mesitol mediante el procedimiento de acuerdo con la invención y la reacción de reordenamiento posterior mostrada que usa el ejemplo del 2,4,6-trimetilquinol.
Fig. 2: Otros compuestos de bismuto usados como catalizador.
Fig. 3: Conversiones del mesitol, rendimientos del 2,4,6-trimetilquinol y selectividades correspondientes como función del tiempo de reacción en presencia del catalizador Na_2MoO_4 o Bi_2O_3.
Fig. 4: Diagrama funcional de la selectividad para obtener 2,4,6-trimetilquinol en % como función de la conversión de mesitol en %.
Tabla 1: Oxidación de varios materiales de partida insaturados con compuesto de bismuto y H_2O_2 en un medio básico, y también conversiones, rendimientos y valores de selectividad.
Tabla 2: Oxidación del mesitol en presencia de H_2O_2 y óxido de bismuto Bi_2O_3 como función de la cantidad añadida de base y también conversiones, rendimientos y selectividades.
Tabla 3: Conversión del mesitol, y también rendimientos de quinol y selectividades asociadas cuando se usa el compuesto de bismuto especificado en la Fig. 2.

La Fig. 1 muestra el esquema de reacción para la reacción del mesitol con H_2O_2 en presencia de una base y de un compuesto de bismuto como catalizador para dar el producto 2,4,6-trimetilquinol (1). El último compuesto mencionado se puede reordenar en condiciones no ácidas a una temperatura de al menos 110 °C para dar 2,3,6-trimetilhidroquinona si el pH no cae por debajo de 6 durante la reacción. Esto se consigue preferentemente mediante la adición a la mezcla de reacción de un compuesto básico que comprende un metal alcalino o un metal alcalino-térreo, o una mezcla de compuestos de ambos metales. Es esencial, a fin de conseguir altas conversiones de mesitol, altos rendimientos de 2,4,6-trimetilquinol y altas selectividades con respecto a este compuesto, añadir juntos los materiales de partida de un modo específico. Además, es importante durante cuánto tiempo está el compuesto de bismuto catalíticamente activo en contacto con los otros materiales de partida. En un ejemplo distintivo para llevar a cabo el procedimiento, el procedimiento es tal como sigue:

Se introducen 5,00 g (36,7 mmol) de mesitol como carga inicial en 60 ml de metanol y se mezclan con 1,5 g (37,5 mmol) de NaOH. En un procedimiento de procesamiento no centrado en el tiempo sino en rendimientos muy elevados, la suspensión resultante se agita hasta que el hidróxido de sodio (NaOH) se ha disuelto completamente (aprox. 10 min). Si lo que es importante es un procedimiento de reacción rápido y es en cierta manera de menor importancia el rendimiento del 2,4,6-trimetilquinol, se puede omitir entonces la disolución completa del hidróxido de sodio. Sin embargo, se debe asegurar que el mesitol como material de partida, sea introducido como carga inicial en

un disolvente miscible con agua, se alcalinice usando una base y solo entonces se haga reaccionar con otros reactantes tales como, por ejemplo, compuesto de bismuto y H_2O_2, a fin de garantizar que el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol y la selectividad con la que se consigue este rendimiento no caen drásticamente. Tras la adición completa del hidróxido de sodio (NaOH) o la disolución completa del hidróxido de sodio (NaOH), la mezcla de reacción obtenida de este modo se mezcla con de 0,05 a 0,20 equivalentes molares de compuesto de bismuto como catalizador. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante todo el tiempo o a la temperatura de reacción. Se ha de tener cuidado, tanto durante la adición de NaOH como durante la adición del catalizador, en de conseguir una disolución de la base, en particular NaOH, solamente mediante agitación a fin de evitar un aumento de temperatura demasiado grande. Se dosifican entonces 25,0 g (correspondientes a 367,7 mmol) de H_2O_2 con una concentración del 50 % en peso en agua durante el transcurso de 2 h a 7 h a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo pálido se agita después durante 12 horas más a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se analiza mediante cromatografía de gases cuantitativa usando un patrón interno. Las reacciones de oxidación llevadas a cabo de acuerdo con este protocolo de procedimiento, y los valores obtenidos para la conversión del mesitol, el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol y la selectividad asociada de la reacción se enumeran en los ejemplos 4 a 12 de la tabla 1.

Tabla 1	β-Citronelol			Compuesto de bismuto			NaOH			H_2O_2			Conversión Citronelol %	Rendimiento Dioles %	Selectividad Dioles %
	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.	[ml]	[mol/l]	eq.	[g]	[mmol]	eq.			
				$Bi(NO_3)_3$* 5 H_2O (1)						(4)					
Ejemplo 1	4,07	25		0,296			0,455		3	22,1	325		28	12	41
		33,3			0,75	1					433				
Ejemplo 2	4,07	25		0,296			0,455		3	22,1	325		33	15	45
		33,3			0,75	1					433				
				Bi_2O_3 (2)											
Ejemplo 3	4,07	25		0,35	0,75	1	0,455		3	22,1	325		17	4	25
		33,3									433				
	Mesitol			Compuesto de bismuto			NaOH			H_2O_2			Conversión Mesitol %	Rendimiento Quinol %	Selectividad Quinol %
	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.			
				Bi_2O_3 (2)						(4)					
Ejemplo 4	5,00	36,7	20	0,86	1,835	1	1,5	37,5		25,0	367,7		93	63	68
								20,4			200				
Ejemplo 5	5,00	36,7	10	1,71	3,67	1	1,5	37,5		25,0	367,7		95	68	72
								10,2			100				
Ejemplo 6	5,00	36,7	5	3,42	7,34	1	1,5	37,5	5,1	25,0	367,7	50	89	52	58
				$Bi(NO_3)_3$.* 5 H_2O (1)											
Ejemplo 7	5,00	36,7	20	0,73	1,835	1	1,5	37,5		25,0	367,7		74	34	59
								20,4			200				
Ejemplo 8	5,00	36,7	10	1,45	3,67	1	1,5	37,5		25,0	367,7		80	44	55
								10,2			100				
Ejemplo 9	5,00	36,7	5	2,90	7,34	1	1,5	37,5	5,1	25,0	367,7	50	67	35	53
				$BiO(NO_3)$ (3)											
Ejemplo 10	5,00	36,7	20	0,53	1,835	1	1,5	37,5		25,0	367,7		70	40	58
								20,4			200				

(continuación)

	Mesitol			Compuesto de bismuto			NaOH			H_2O_2			Conversión Mesitol %	Rendimiento Quinol %	Selectividad Quinol %
	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.	[g]	[mmol]	eq.			
				Bi_2O_3 (2)						(4)					
Ejemplo 11	5,00	36,7	10	1,05	3,67	1	1,5	37,5 10,2		25,0	367,7 100		77	52	68
Ejemplo 12	5,00	36,7	5	2,11	7,34	1	1,5	37,5	5,1	25,0	367,7	50	83	51	61
				Bi_2O_3 (2)						(5)					
Ejemplo 13	2,50	18,4	10	0,86	1,84	1	0,75	18,8 10,2		21,0	185,3 100		93	70	75
				$Bi(NO_3)_3 * 5 H_2O$ (1)											
Ejemplo 14	2,50	18,4	10	0,73	1,84	1	0,75	18,8 10,2		21,0	185,3 100		83	48	57
				$BiO(NO_3)$ (3)											
Ejemplo 15	2,50	18,4	10	0,53	1,84	1	0,75	18,8 10,2		21,0	185,3 100		80	47	58

eq. = equivalentes molares en base a la cantidad de compuesto de Bi usada

(1): Mw = 394,7 g/mol, (2): Mw = 466,7 g/mol, (3): Mw = 286,98 g/mol, (4): Mw = 34,01 g/mol, 50 % p/p de solución en agua, (5): Mw = 34,01 g/mol, 30 % p/p de solución en agua

Se observa que los mejores rendimientos y selectividades con respecto al producto 2,4,6-trimetilquinol se obtienen con óxido de bismuto (CAS No. 1304-76-3) como compuesto catalíticamente activo. Además, en condiciones básicas, se consiguen rendimientos elevados con una relación molar de compuesto de bismuto con respecto al mesitol y al H_2O_2 de 1:10:100. En este caso, es evidente además que es igualmente beneficioso para el resultado del procedimiento si la base y el mesitol se usan en cantidades equimolares o prácticamente equimolares. Esto se aplica también si se usa un exceso de 10 veces de H_2O_2 al en base al mesitol como material de partida.

En los ejemplos 13 a 15, que coinciden en su mayor parte con los ejemplos 4, 8 y 11, en lugar de usar una solución de H_2O_2 con una concentración del 50 % en peso, se usa una con un contenido de H_2O_2 de solamente un 30 % en peso. En este caso también, los mejores rendimientos y selectividades se consiguen con óxido de bismuto (III) (CAS No. 1304-76-3) como en el ejemplo 5. Por consiguiente, la concentración de H_2O_2 en la solución de H_2O_2 usada solo influye ligeramente en el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol (1), sinónimo del 2,4,6-trimetilquin-4-ol (1). Este último a veces aumenta ligeramente cuando se usa una concentración del 30 % en peso de H_2O_2 en comparación con una concentración del 50 % en peso de H_2O_2.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la adición de base influye en la cantidad de mesitol convertido, en el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol como producto de la invención y en la selectividad con respecto a este compuesto. Usando el ejemplo de la base hidróxido de sodio (NaOH), se investigó y se documentó esta influencia en la siguiente tabla 2.

Con más detalle, se introducen 5 g (36,7 mmol) de mesitol como carga inicial en 60 ml de metanol y esta solución se mezcla con diferentes cantidades de hidróxido de sodio (NaOH), añadiendo de 0 a 2 equivalentes molares de NaOH en diferentes experimentos, en base a la cantidad de mesitol usada. La suspensión resultante se agita hasta que el hidróxido de sodio (NaOH) se ha disuelto completamente (aprox. 10 min). Se mezcla después con 1,71 g (3,67 mmol correspondientes a 0,1 equivalentes molares en base a la cantidad de mesitol usada) de óxido de bismuto Bi_2O_3 (N.º CAS 1304-76-3) y, después de esto, se añaden 25,0 g (367,7 mmol correspondientes a 10 equivalentes molares en base a la cantidad de mesitol usada) de H_2O_2 en forma de una solución acuosa con una concentración del 50 % en peso durante un periodo de 7 h a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo pálido se agita después durante 12 horas más a temperatura ambiente y, una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se analiza mediante cromatografía de gases.

Tabla 2: Variación de la cantidad de base:

Ejemplo*	Catalizador	Equiv. NaOH	$C_{mesitol}$	R_{quinol}	S_{quinol}
16	Bi_2O_3	0,0	7,8 %	1,8 %	23 %
17	Bi_2O_3	0,1	40 %	24 %	61 %
18	Bi_2O_3	0,5	92 %	55 %	60 %
19	Bi_2O_3	1,0	95 %	68 %	72 %
20	Bi_2O_3	1,5	79 %	28 %	36 %
21	Bi_2O_3	2,0	73 %	25 %	34 %
* todos los ejemplos en MeOH con - en base al mesitol - 0,1 eq. Bi_2O_3, 10 eq. H_2O_2 (50 % en peso de H_2O) añadidos gota a gota durante 7 h.					

En la tabla 2 anterior se puede observar que, en ausencia de base (NaOH), la conversión de mesitol del 7,8 %, y el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol del 1,8 %, y una selectividad conseguida a este respecto del 23 % disminuyen significativamente por debajo de los valores mínimos requeridos para un procedimiento industrial. Si en la mezcla de reacción están presentes de 0,1 a 10 equivalentes molares y, en particular, de 0,1 a 2 equivalentes molares de base, en base a la cantidad de mesitol usada, los rendimientos obtenidos entonces ya varían entre el 24 y el 68 % de 2,4,6-trimetilquinol, obteniendo selectividades del 34 al 72 %. Por consiguiente, una realización del procedimiento de la invención prevé que se añada la base en una relación molar que corresponde a una cantidad de 0,1 a 2 veces la cantidad molar del mesitol. Si bien esta realización se infiere de los ejemplos y se refiere al Bi_2O_3 (N.º CAS 1304-76-3), no se limita, sin embargo a este compuesto de bismuto, sino que es una parte concreta de la invención y, por tanto, se puede usar directamente en la descripción general con los compuestos de bismuto anteriormente mencionados y, opcionalmente, como materia objeto para una reivindicación de la invención.

Asimismo, es evidente a partir de la tabla 2 que cuando se añaden de 0,5 a 1,5 equivalentes molares de NaOH por equivalente de mesitol y, en particular, de 0,5 a 1 equivalentes molares de NaOH por equivalente de mesitol, se consiguen conversiones del 79 % y superiores de mesitol, rendimientos de 2,4,6-trimetilquinol de hasta el 68 % y selectividades del 36 % y superiores. Si se usan de 0,5 a 1 equivalentes molares de NaOH por equivalente molar de

mesitol, incluso el 92 % y más del mesitol se convierte, y se obtienen rendimientos de 2,4,6-trimetilquinol del 55 al 68% y esto con una selectividad del 60 al 72 %. En consecuencia, una realización adicional de la invención prevé que se añada la base en una relación molar que corresponde a una cantidad de 0,5 a 1 veces la cantidad molar de mesitol. Esta realización tampoco se limita a los ejemplos, sino que se puede efectuar con otros compuestos de bismuto tal como se ha indicado anteriormente, y es una parte concreta de la invención y, por tanto, se puede usar directamente en la descripción general y, opcionalmente, como materia objeto para una reivindicación de la invención.

Además de los compuestos: óxido de bismuto (Bi_2O_3, N.º CAS 1304-76-3), nitrato de bismuto (III) pentahidrato ($Bi(NO_3)_3$ * H_2O, N.º CAS 10035-06-0) y oxinitrato de bismuto (III) ($Bi(O)NO_3$ * H_2O, N.º CAS 13595-83-0) especificados en la tabla 1, se investigaron otros compuestos de bismuto con relación con su capacidad para oxidar el mesitol mediante el oxígeno singlete $^1O_2$ liberado a partir de H_2O_2 para dar 2,4,6-trimetilquinol (1). Estos compuestos se representan junto con los especificados anteriormente en la Fig. 2 y se hicieron reaccionar de acuerdo con el siguiente procedimiento de procesamiento.

Para los ejemplos 22 a 30, se introducen 5,00 g (36,7 mmol, 1 equivalente molar) de mesitol como carga inicial en 60 ml de metanol y se mezclan con 1,50 g (37,5 mmol) de hidróxido de sodio (NaOH). La suspensión resultante se agita hasta que el hidróxido de sodio (NaOH) se disuelve completamente, lo que requiere aproximadamente 10 min. La mezcla de reacción se mezcla después con 0,1 equivalentes molares (o 0,05 en el ejemplo 28b) de uno de los compuestos de bismuto especificados en los ejemplos 22 a 30, en la que 0,1 equivalentes molares se refieren a la cantidad de mesitol usada. Tras esto, se dosifican 25,0 g (367,7 mmol) de H_2O_2 en forma de una solución con una concentración del 50 % en peso en agua durante un periodo de 7 h a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo pálido se agita después durante 12 horas más a temperatura ambiente y la mezcla de reacción obtenida entonces se analiza mediante cromatografía de gases. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3:

Experimento*	Ejemplo	Catalizador	Equiv. Catalizador	$C_{mesitol}$	R_{quinol}	S_{quinol}
VS 08-019	22	Bi_2O_3	0,10	95 %	68 %	72 %
VS 08-021	23	$Bi(O)NO_3$	0,10	77 %	52 %	68 %
VS 08-012 B	24	$Bi(NO_3)_3$ * $5H_2O$	0,10	80 %	44 %	55 %
DA 1511-1	25	Subsalicilato de bismuto (III)	0,10	74 %	20 %	27 %
DA 1511-2	26	Citrato de bismuto (III)	0,10	82 %	44 %	53 %
DA 1511-3	27	(6)	0,10	84 %	29 %	34 %
DA 1513-1	28	(7)	0,10	94 %	51 %	54 %
DA 1514	28b	(7)	0,05	91 %	45 %	50 %
DA 1513-2	29	(8)	0,10	89 %	41 %	46 %
DA 1513-3	30	(9)	0,10	81 %	26 %	32 %

La tabla 3 revela que, además de los compuestos ya investigados, óxido de bismuto (N.º CAS 1304-76-3), subnitrato de bismuto y también oxinitrato de bismuto (III) ($Bi(O)NO_3$, N.º CAS 10361-46-3), y nitrato de bismuto (III) pentahidrato ($Bi(NO_3)_3$ * 5 H_2O, N.º CAS 10035-06-0), también los compuestos citrato de bismuto (III) (N.º CAS 813-93-4) y óxido de bismuto, cobalto y zinc (Bi-Co-Zn-O) con la fórmula $(Bi_2O_3)_{0,07}(CoO)_{0,03}(ZnO)_{0,90}$ producen conversiones de mesitol superiores al 80 %, rendimientos superiores al 44 % y selectividades ≥ 53 %.

Los compuestos de bismuto, por tanto, son también preferentes como catalizadores para la oxidación del mesitol mediante el oxígeno singlete $^1O_2$ liberado a partir de H_2O_2 ya que producen cantidades mayores del producto 2,4,6-trimetilquinol con menores tiempos, tal como se puede ver en la Fig. 3. Este efecto sorprendente asegura que el procedimiento de acuerdo con la invención se pueda llevar a cabo de forma significativamente más rápida que un procedimiento comparable en el que se usan molibdatos como catalizador.

Para obtener los resultados de la Fig. 3, se prepararon mezclas con óxido de bismuto como en el ejemplo 5, aunque el compuesto de bismuto se añadió, en un caso, a lo largo de un periodo de 7 h y, en un experimento adicional, a lo largo de un periodo de 1 h. Se llevó a cabo el mismo experimento de nuevo pero usando molibdato de sodio (Na_2MoO_4) como compuesto catalíticamente activo en lugar del compuesto de bismuto.

Se puede observar que con el óxido de bismuto como catalizador el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol y la selectividad con la que se obtiene este compuesto aumenta comparado con el uso del catalizador de molibdato. Asimismo, es notable que cuando se usa molibdato de sodio (Na_2MoO_4) el rendimiento y la selectividad aumentan si la adición del molibdato de sodio tiene lugar durante un periodo de 7 h en lugar de 1 h.

Para compuestos de bismuto y, en particular, para óxido de bismuto (Bi_2O_3, N.º CAS 1304-76-3), por el contrario, se obtiene un resultado recíproco, es decir, cuando se añade el compuesto de bismuto y, en particular, el óxido de bismuto (Bi_2O_3) durante un periodo de 1 h, se consiguen mayores rendimientos de 2,4,6-trimetilquinol y, además, con una mayor selectividad en base a todos los productos de oxidación que cuando se añade dicho compuesto de bismuto durante un periodo de 7 h.

Si se añaden los compuestos de bismuto y, en particular, el óxido de bismuto (Bi_2O_3) como catalizador a la mezcla de reacción durante un periodo de 1 h, entonces el rendimiento del 2,4,6-trimetilquinol es del 70 % y la selectividad con respecto a este compuesto es del 75 %. Sin embrago, si la adición del óxido de bismuto (Bi_2O_3) tiene lugar durante un periodo de 7 h, se obtiene un rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol del 66 % con una selectividad del 69 %.

Por el contrario, el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol cuando se usa Na_2MoO_4 al cabo de 1 h es solamente del 24 % y la selectividad del 36 %. Cuando se añade Na_2MoO_4 durante 7 h, en el mejor de los casos el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol es del 58 % y la selectividad del 60 %.

Todos los valores relacionados con la Fig. 3 resultan de los análisis de cromatografía de gases de la mezcla de reacción respectiva y se expresan en porcentajes en peso.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la concentración de H_2O_2 usada desempeña un papel menor en cuanto a la cantidad de 2,4,6-trimetilquinol producido y la selectividad con la que se obtiene este compuesto.

A fin de investigar esto, de acuerdo con los ejemplos 13 a 15, se introducen 2,5 g (18,4 mmol) de mesitol como carga inicial en 30 ml de metanol y se mezclan con 0,75 g (18,8 mmol) de hidróxido de sodio (NaOH). La suspensión resultante se agita hasta que el hidróxido de sodio (NaOH) se disuelve completamente, lo que requiere aproximadamente 10 min. La solución resultante se mezcla con 0,1 equivalentes molares de compuesto de bismuto, estando basados los equivalentes molares en el mesitol como material de partida. Se añaden después 21 g (185,3 mmol) de H_2O_2 a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 h, si bien esta vez el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es una solución con una concentración del 30 % y no una concentración del 50 % en peso en agua. La suspensión de color amarillo pálido se agita después durante 12 horas más a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se analiza mediante cromatografía de gases.

Comparando los ejemplos 5 y 13, y el 8 y el 14 y, por ejemplo, también el 11 y el 15, es evidente que se obtienen resultados igualmente buenos usando una solución de H_2O_2 con una concentración del 30 % en peso que usando una solución con una concentración del 50 % en peso. Por consiguiente, tal como se ha indicado anteriormente, el procedimiento de procesamiento es en gran medida independiente de la concentración de H_2O_2 y, por tanto, es claramente superior al uso de compuestos de molibdeno y/o molibdato. Esto es debido a que estos últimos tienen tendencia, en el caso de soluciones altamente concentradas de H_2O_2 o cuando se añaden grandes cantidades de H_2O_2, a formar un complejo molibdato que ya no es capaz de liberar oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2.

Ejemplo 31

Por último, se investigó también qué influencia tiene el orden de la adición de los reactantes sobre el rendimiento y la selectividad con respecto al producto 2,4,6-trimetilquinol.

Para ello, se disuelven 5,00 g (36,7 mmol) de mesitol en 10 ml de metanol y esta solución se extrae con una jeringa, la cual se llena después con más metanol hasta un volumen total de 23 ml (solución 1). En un matraz, se disuelven 2,1 g (37,43 mmol) de hidróxido de potasio (KOH) en 60 ml de metanol, y se añaden 1,71 g (3,67 mmol) de óxido de bismuto Bi_2O_3. La mezcla se agita durante 5 min, dando la solución 2. A esta se añaden entonces gota a gota y al mismo tiempo la solución 1 preparada y 25 g (367,7 mmol) de una solución de peróxido de hidrógeno con una concentración del 50 % en peso por medio de una bomba de inyección a lo largo de 1 h, periodo durante el cual se asegura que la temperatura no sea superior a 32 °C. Esta mezcla se agita después durante la noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se analiza mediante cromatografía de gases.

En estas condiciones, el rendimiento de 2,4,6-trimetilquinol es del 30 % y la selectividad con respecto a este compuesto es del 46 %. Esto significa una caída del rendimiento y la selectividad con los valores dados en la tabla 1 y muestra que el orden en el que se mezclan conjuntamente los reactantes influye en el rendimiento del procedimiento de la invención.

En la Fig. 4 se observa que con los compuestos de bismuto de la invención, se pueden liberar grandes cantidades de oxígeno singlete $^1O_2$ a partir de H_2O_2 y, durante la reacción con el mesitol, estas llevan a altas conversiones del material de partida asociadas simultáneamente a una alta selectividad por el 2,4,6-trimetilquinol. Los compuestos de molibdeno y de lantano son claramente inferiores en este caso ya que, si bien en el mejor de los casos conllevan altas conversiones del mesitol, producen el compuesto 2,4,6-trimetilquinol con mucha menor selectividad.

Sin embargo, el procedimiento de la invención no se limita a una de las realizaciones descritas anteriormente, sino que puede ser modificado de diversas maneras. Se divulga un procedimiento para oxidar no solo el mesitol, sino también compuestos que se seleccionan entre el grupo siguiente: 2-buteno, isobuteno, 2-metil-1-buteno, 2-hexeno, 1,3-butadieno, 2,3-dimetilbuteno, $\Delta_{9,10}$-octalina, 2-ftalimido-4-metil-3-penteno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 2,4-hexadieno, 2-cloro-4-metil-4-penteno, 2-bromo-4-metil-3-penteno, 1-trimetilsililciclohexeno, 2,3-dimetil-2-butenil paratolil sulfona, 2,3-dimetil-2-butenil para-tolil sulfóxido, N-ciclohexenilmofolina, 2-metil-2-norborneno, terpinoles, α-pineno, β-pineno, ocimeno, geraniol, farnesol, terpineno, limoneno, ácido trans-2,3-dimetilacrílico, α-terpineno, isopreno, ciclopentadieno, 1,4-trifenilbutadieno, 2-etoxibutadieno, 1,1'-diciclohexenilo, colesterol, acetato de ergosterol, 5-cloro-1,3-ciclohexadieno, 3-metil-2-buten-1-ol, 3,5,5-trimetilciclohex-2-en-1-ol, fenol, 1,2,4-trimetoxi-benceno, 2,3,6-trimetilfenol, 1,4-dimetilnaftaleno, furano, alcohol furfurílico, furfural, 2,5-dimetilfurano, isobenzofurano, 2,3-dimetilindol, sulfito de dibencilo, sulfito de (2-metil-5-terc-butil)fenilo, etc.

En un procedimiento para la oxidación del mesitol con oxígeno singlete que es liberado a partir de peróxido de hidrógeno, esta liberación tiene lugar en presencia de un compuesto de bismuto como catalizador. Este produce 2,4,6-trimetilquinol con elevando rendimiento y selectividad como producto que se puede usar en reacciones adicionales para la síntesis de vitaminas y, en particular, de la vitamina A y la vitamina E.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de oxidación de mesitol con oxígeno singlete, el cual es liberado a partir de H_2O_2, **en el que** la liberación se efectúa con un compuesto de bismuto como catalizador.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **en el que** el mesitol se introduce como carga inicial en un disolvente miscible en agua.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **en el que** el mesitol se introduce como carga inicial en un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como disolvente.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, **en el que** el disolvente se alcaliniza con una base,

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **en el que** el disolvente se alcaliniza con la base, que comprende una solución acuosa de un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalino-térreo y/o un alcoholato y/o un hidruro.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, **en el que** el disolvente se alcaliniza con la base, en el que los reactantes adicionales solamente se añaden una vez que la base se ha disuelto completamente.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **en el que** la base se añade en una relación molar que corresponde a una cantidad de 0,1 a 10 veces la cantidad molar del mesitol, preferentemente de 0,2 a 5 veces la cantidad molar y, en una realización particularmente preferente, de 0,5 a 1,5 veces la cantidad molar.

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, **en el que** la base se disuelve mecánicamente.

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, **en el que** el compuesto de bismuto se añade al disolvente alcalino que comprende mesitol.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **en el que** el compuesto de bismuto se selecciona entre el grupo de los óxidos de bismuto y/o nitratos de bismuto y/u oxinitratos de bismuto y/o el óxido de bismuto, cobalto y zinc (Bi-Co-Zn-O) y/o el citrato de bismuto y/o entre una mezcla de estos compuestos o grupos de compuestos.

11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **en el que,** por equivalente molar de compuesto de bismuto, se usan entre 1 y 50 equivalentes molares de mesitol, preferentemente entre 5 y 20 equivalentes molares y, en una realización particularmente preferente, entre 10 y 20 equivalentes molares.

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, **en el que** el H_2O_2 se añade al disolvente alcalino que comprende mesitol y compuesto de bismuto.

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, **en el que,** por equivalente molar de mesitol, se añade al disolvente alcalino un exceso molar de 2 a 70 veces, preferentemente de 5 a 40 veces y, en una realización particularmente favorable, un exceso de 10 a 30 veces de H_2O_2.

14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **en el que** el H_2O_2 tiene una concentración de un 5 a un 60 % en peso, preferentemente de un 10 a un 55 % en peso y, en una realización particularmente preferente, de un 30 a un 50 % en peso en agua.

15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, **en el que** el H_2O_2 se añade al disolvente alcalino que comprende mesitol y compuesto de bismuto durante un periodo de 30 minutos a 14 horas, preferentemente de 45 minutos a 7 horas y, de modo particularmente preferente, durante un periodo de 1 hora a 7 horas.

16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 15, **en el que** el H_2O_2 se añade al disolvente alcalino de forma continua.

17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, **en el que** el H_2O_2 se añade a una temperatura del disolvente de 0 a 90 °C, preferentemente de 5 a 50 °C y, de modo particularmente preferente, de 10 a 30 °C.

18. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **en el que** la relación molar entre el compuesto de bismuto y el H_2O_2 es de entre 1:20 y 1:400, preferentemente entre 1:50 y 1:205 y, particularmente preferente, entre 1:50 y 1:105.

19. El uso del procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para producir 2,3,6-trimetilhidroquinona.

20. El uso del procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la síntesis de vitamina E.

Fig. VP

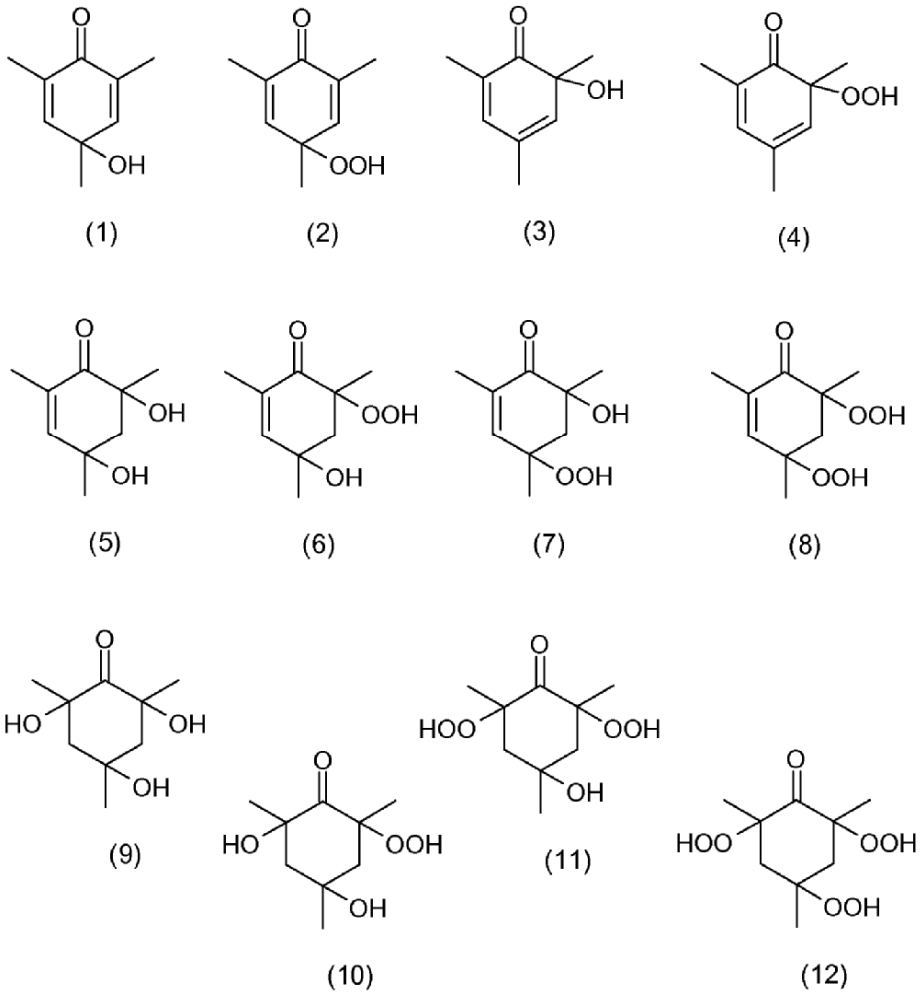

O
OH
(1)
O
OOH
(2)
O
OH
(3)
O
OOH
(4)
O
OH
OH
(5)
O
OOH
OH
(6)
O
OH
OOH
(7)
O
OOH
OOH
(8)
O
HO
OH
OH
(9)
O
HO
OOH
OH
(10)
O
HOO
OOH
OH
(11)
O
HOO
OOH
OOH
(12)

Fig. 1:

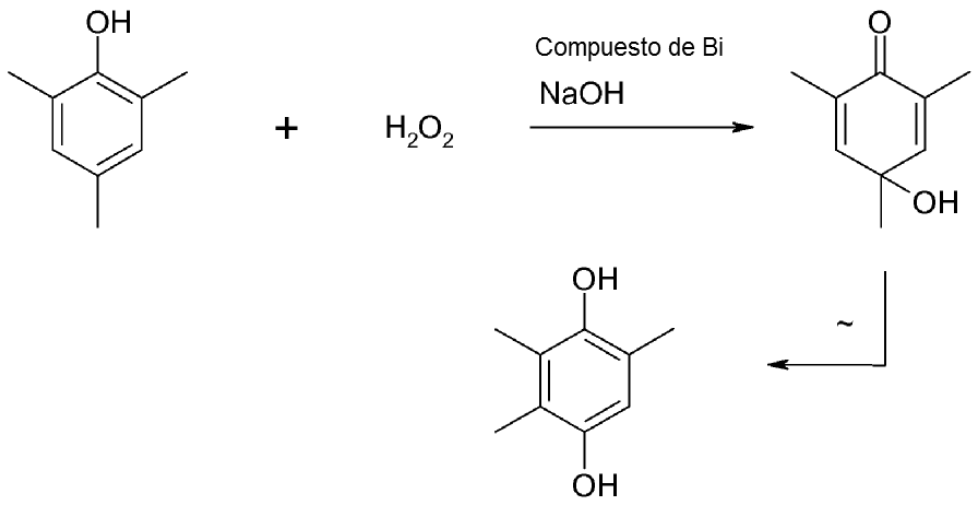
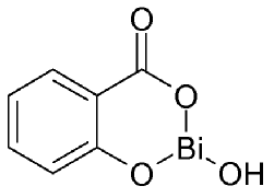
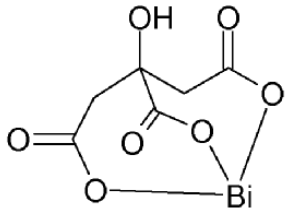


Fig. 2: Catalizadores ensayados:

Ejemplo 22 (1) Bi_2O_3 (N.º CAS 1304-76-3)
Ejemplo 23 (2) $BiO(NO_3)$ (N.º CAS 10361-46-3)
Ejemplo 24 (3) $Bi(NO_3)_3$ *$5H_2O$ (N.º CAS 10035-06-0)
Ejemplo 25 (4) Subsalicilato de bismuto: (N.º CAS 14882-18-9)



Ejemplo 26 (5): Citrato de bismuto (N.º CAS 813-93-4)



Ejemplo 27 (6): Molibdato de bismuto: $(Bi_2(MoO_4)_3)$ (N.º CAS 13595-85-2)
Ejemplo 28 (7): Bi-Co-Zn-O Fórmula $(Bi_2O_3)_{0,07}(CoO)_{0,03}(ZnO)_{0,90}$
Ejemplo 29 (8): Subcarbonato de bismuto $(Bi_2O_3)(CO_3))$ o $(BiO)_2CO_3$ (N.º CAS 5892-10-4)
Ejemplo 30 (9): Trifluorometanosulfonato de bismuto $(Bi(SO_3CF_3)_3)$ (N.º CAS 88189-03-1)

Fig. 3:

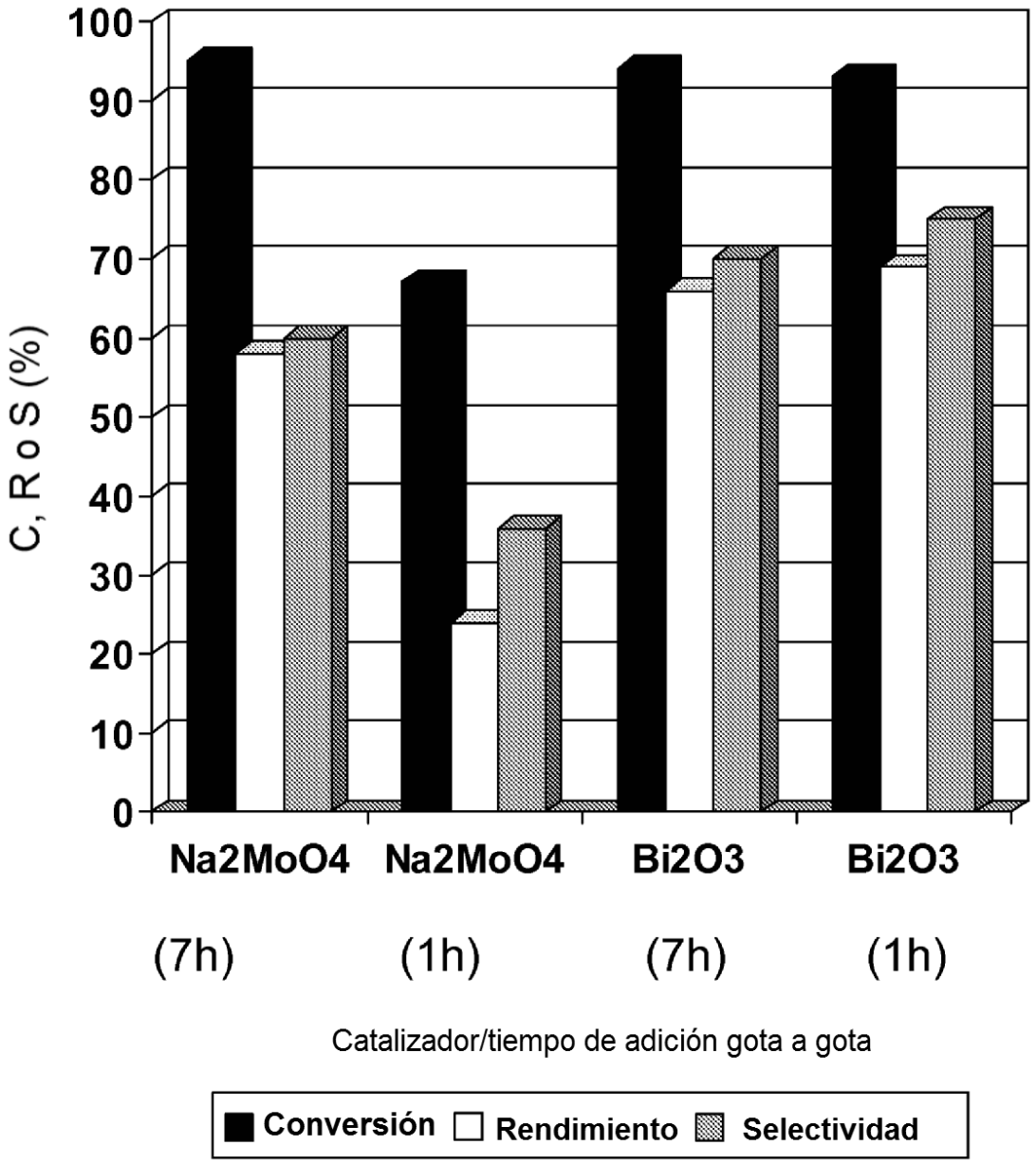
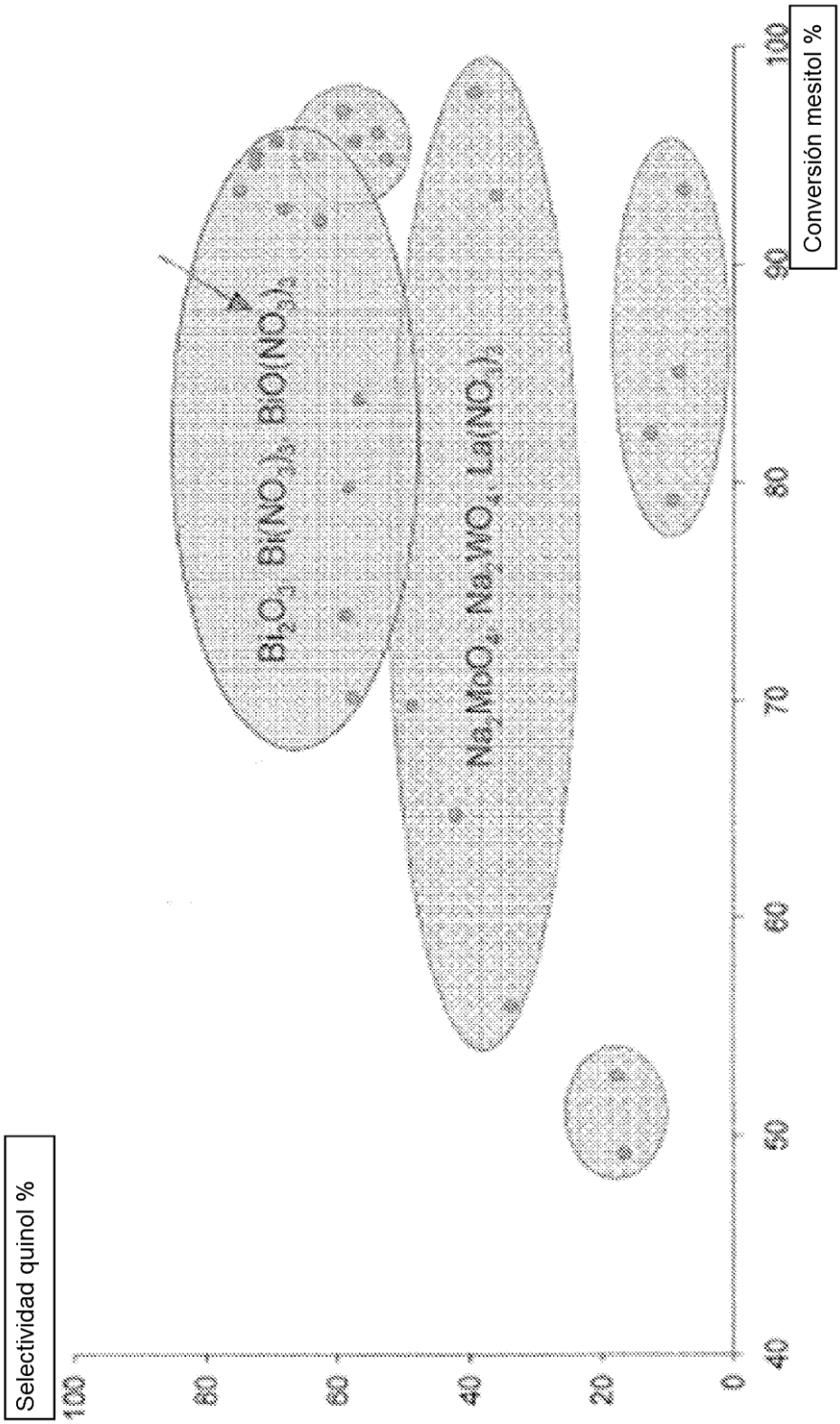

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
C, R o S (%)
Na2MoO4
Na2MoO4
Bi2O3
Bi2O3
(7h)
(1h)
(7h)
(1h)
Catalizador/tiempo de adición gota a gota
Conversión
Rendimiento
Selectividad

Fig. 4:


Selectividad quinol %
100
80
60
40
20
0
40
50
60
70
80
90
100
Conversión mesitol %
Bi_2O_3, $Bi(NO_3)_3$, $BiO(NO_3)_2$
Na_2MoO_4, Na_2WO_4, $La(NO_3)_3$