

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 568**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2015** **E 15153040 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2907819**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))-bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina**

30 Prioridad:

12.02.2014 DE 102014202499

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

15.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DYBALLA, KATRIN MARIE y
FRANKE, ROBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 672 568 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))-bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina

5

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))-bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina.

10

Ciertos compuestos que contienen fósforo desempeñan un cometido decisivo como ligandos en un gran número de reacciones. Entre éstos se cuentan los ligandos de fosfitos, es decir unos compuestos, que contienen enlaces de P-O, que encuentran utilización en la hidrogenación, la hidrocianación y sobre todo en la hidroformilación.

15

Las reacciones entre unos compuestos olefínicos, monóxido de carbono e hidrógeno en presencia de un catalizador para dar los aldehídos más ricos en un átomo de C se conoce como hidroformilación o respectivamente oxolación. Como catalizadores, en estas reacciones se utilizan frecuentemente ciertos compuestos de los metales de transición del VIII grupo del sistema periódico de los elementos. Unos ligandos conocidos son por ejemplo ciertos compuestos de las clases de las fosfinas, fosfitos y fosfonitos con en cada caso un fósforo trivalente P^{III}. Una buena recopilación acerca del estado de la hidroformilación de olefinas se encuentra en la obra de B. CORNILS, W. A. HERRMANN, "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", tomos 1 & 2, VCH, Weinheim, New York, 1996 o respectivamente en la cita bibliográfica de R. Franke, D. Selent, A. Börner, "Applied Hydroformylation", Chem. Rev., 2012, DOI:10.1021 /cr3001803.

20

25

El documento de solicitud de patente china CN 101684130 A divulga un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido fósfórico. Se conoce en la bibliografía la síntesis de unos bisfosfitos estructurados simétricamente, tales como los que se han divulgado por ejemplo en el documento de patente de los EE.UU. US 4.769.498, y su utilización en composiciones activas catalíticamente, que contienen metales de transición, para la hidroformilación de compuestos insaturados.

30

En los documentos US 4.769.498, así como también US 5.723.641 se preparan de manera preferida unos bisfosfitos estructurados simétricamente y se utilizan como ligandos para la hidroformilación. Los ligandos de bisfosfitos estructurados simétricamente, que se utilizan en la hidroformilación, son preparados a bajas temperaturas. El mantenimiento de estas muy bajas temperaturas es necesario obligatoriamente, puesto que, de acuerdo con estos documentos de patentes de los EE.UU., unas temperaturas más altas conducirían a transposiciones y finalmente a unos bisfosfitos estructurados asimétricamente, lo que no es deseado en el presente caso.

35

Unos bisfosfitos estructurados simétricamente tienen, en el caso de su utilización como ligandos en la hidroformilación catalizada por metales de transición, por regla general unas reactividades manifiestamente más altas y una mayor regioselectividad para los isómeros n (véase la obra Rhodium-catalyzed Hydroformylation, ed. by P.W.N.M. van Leeuwen y C. Claver, Kluwer Academic Publishers 2006, AA Dordrecht, Holanda, páginas 45-46).

40

En el estado de la técnica se han descrito ciertas posibilidades para la preparación de ligandos simétricos. En este caso, se obtienen, sin embargo, por regla general unas mezclas de ligandos simétricos y asimétricos. Unas pequeñas cantidades de estas mezclas se pueden separar, por ejemplo, mediante una correspondiente cromatografía en columna. Sin embargo, estos procedimientos de separación no son practicables para unas cantidades de productos más grandes y para una aplicación a gran escala técnica.

45

La preparación directa de la 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))-bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina) (I) pura no se ha conseguido hasta ahora, puesto que durante la reacción tiene lugar una transesterificación para dar la 4,8-di-terc.-butil-2,10-dimetoxi-6-((3,3',5,5'-tetrametil-2'-((2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin-6-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)dibenzo[d,f][1,3,2] dioxafosfepina (II) asimétrica.

50

La misión del invento consistió en poner a disposición un procedimiento con el cual se pueda preparar el compuesto 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))-bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepina) (I). En este caso, la proporción de 4,8-di-terc.-butil-2,10-dimetoxi-6-((3,3',5,5'-tetrametil-2'-((2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin-6-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi) dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina (II) en el producto final debería ser lo más pequeña que sea posible.

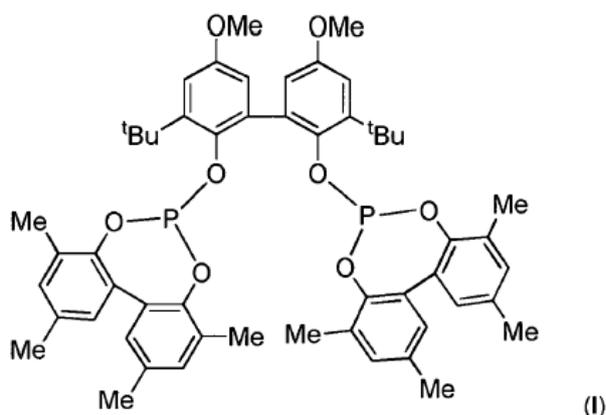
55

De manera preferida, debería subsistir la posibilidad de una aplicación a gran escala técnica. Por lo tanto, se debería prescindir de ciertos procedimientos, tales como por ejemplo una separación por cromatografía en columna, que no es realizable en la producción a gran escala.

60

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante un procedimiento según la reivindicación 1.

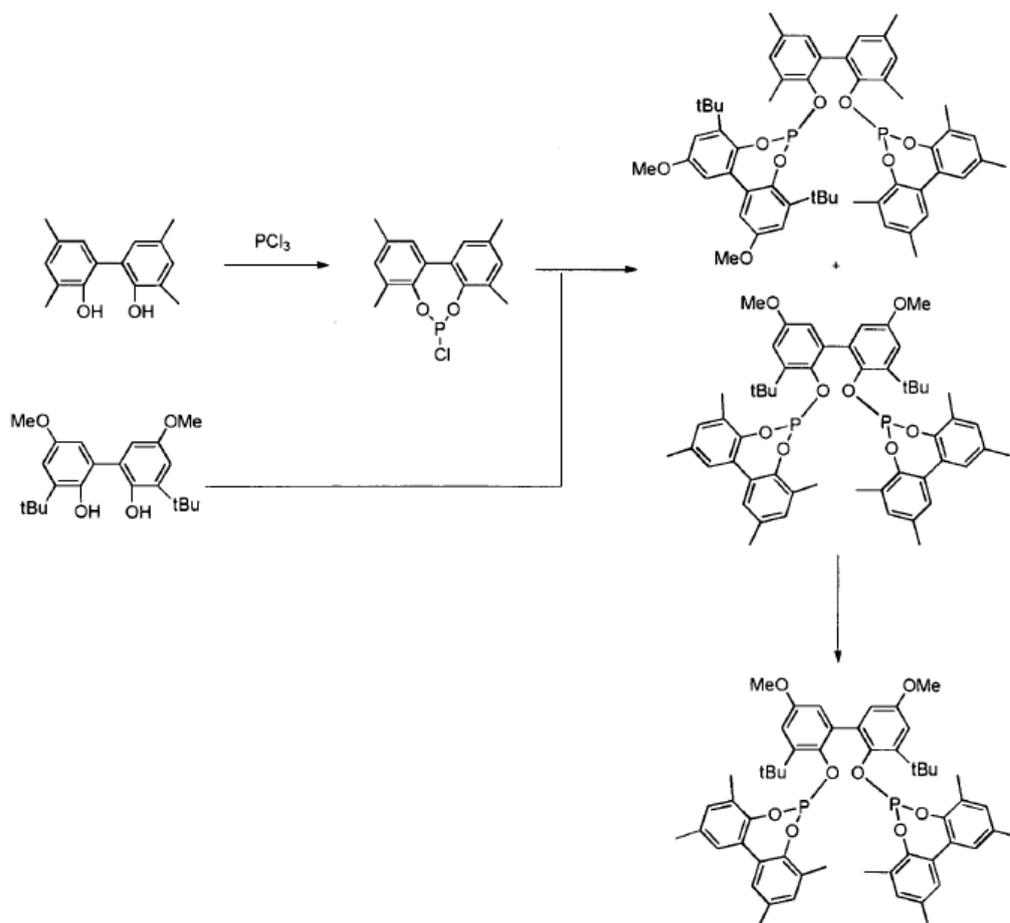
Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



que comprende las etapas de procedimiento de:

- 5 a) conversión química de 3, 3', 5, 5'-tetrametil-2,2'-dihidroxibifenil con PCl_3 en un derivado de fósforocloridito bajo una atmósfera de un gas inerte.
- b) conversión química de por lo menos 2 equivalentes del derivado de fósforocloridito procedente de a) con 1 equivalente de 5,5'-dimetoxi-3,3'-di-terc.-butil-2,2'-dihidroxibifenilo bajo una atmósfera de un gas inerte para dar un producto en bruto; efectuándose la conversión química en la etapa de procedimiento b) mediando adición de por lo menos una base, que se escoge entre: trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina, tributilamina, y utilizándose como disolvente acetonitrilo.
- 10 c) adición de un disolvente o de una mezcla de disolventes, que comprende por lo menos uno de los disolventes que se escogen entre: o-xileno, tolueno, metanol (MeOH), etanol (EtOH), butanol (BuOH), isopropanol (iProOH) para dar el producto en bruto procedente de b), de tal manera que se obtenga una mezcla;
- d) calentamiento de la mezcla procedente de c), de tal manera que el producto en bruto se disuelva y se obtenga una solución;
- 15 e) enfriamiento de la solución procedente de d), de modo que precipita el compuesto según la fórmula (I);
- f) separación por filtración del compuesto según la fórmula (I).
- 20 En una variante del procedimiento se repiten las etapas de procedimiento c) hasta f).
- En una variante del procedimiento, el enfriamiento se efectúa en la etapa de procedimiento e) a la temperatura ambiente.
- 25 En una variante del procedimiento, en la etapa de procedimiento c) se utiliza o-xileno como disolvente.
- En una variante del procedimiento, la mezcla se calienta en la etapa de procedimiento d) a una temperatura situada en el intervalo de 80 °C hasta 140 °C.
De manera preferida, a una temperatura situada en el intervalo de 90 °C hasta 110 °C.
- 30 De manera preferida, la mezcla se agita durante el calentamiento.

Ecuación general de reacción

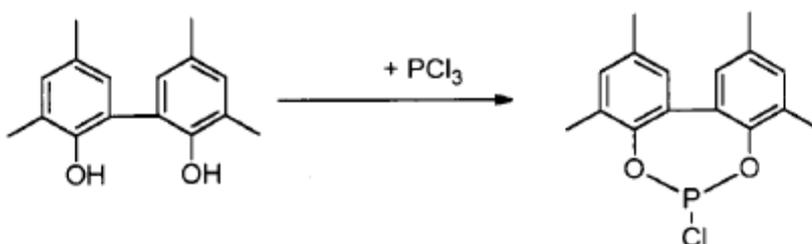


Prescripciones generales de trabajo

5 Todas las siguientes preparaciones se llevaron a cabo con la técnica clásica de Schlenk bajo un gas protector. Los disolventes se secaron antes de su uso a través de unos medios de desecación apropiados (Purification of Laboratory Chemicals, W. L. F. Armarego (autor), Christina Chai (autora), Butterworth Heinemann (Elsevier), 6ª edición, Oxford 2009).

10 La caracterización del producto se efectuó mediante espectroscopía de RMN (con un espectrómetro de RMN Bruker Avance 500 MHz FT). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm. La referenciación de las señales de ^{31}P -RMN se efectuó según la ecuación: $\text{SR}_{31\text{P}} = \text{SR}_{1\text{H}} * (\text{BF}_{31\text{P}} / \text{BF}_{1\text{H}}) = \text{SR}_{1\text{H}} * 0,4048$. (Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow, y Pierre Granger, Pure Appl. Chem., 2001, 73, 1795-1818; Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia M. Cabral de Menezes, Pierre Granger, Roy E. Hoffman y Kurt W. Zilm, Pure Appl. Chem., 2008, 80, 59-84). Mediante la ^{31}P -RMN se determinó la relación de los dos ligandos entre sí. El ligando asimétrico se caracteriza por dos señales de fósforo, mientras que para el ligando simétrico sólo se ha de esperar una señal de fósforo.

Síntesis del 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol)clorofosfito

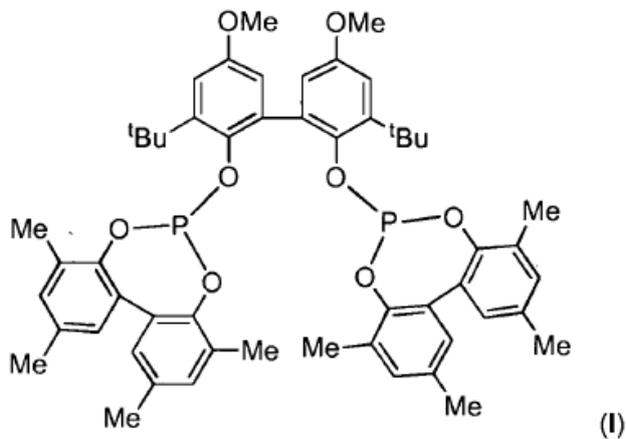
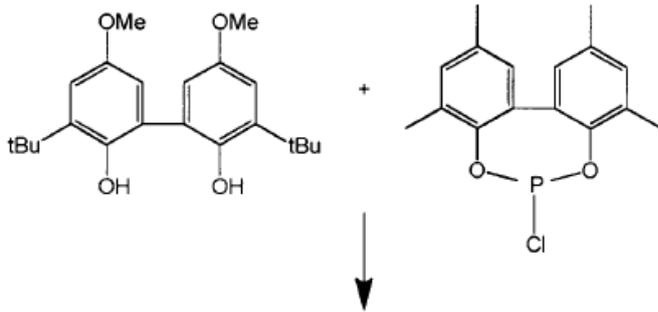


En un matraz de Schlenk purgado sin aire ni agua, con una capacidad de 2 l, provisto de un agitador magnético, se dispusieron previamente 440 ml (692,56 g) de tricloruro de fósforo. En un segundo matraz de Schlenk purgado sin aire ni agua, con una capacidad de 1 l, se pesaron inicialmente 120 g de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol) y mediante agitación se añadieron 500 ml de tolueno seco. La suspensión de tolueno y bifenol se añadió dosificadamente al tricloruro de fósforo en el transcurso de 4 h a 63 °C. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura. A la siguiente mañana, la solución se concentró por evaporación en caliente (a 45 °C) y el producto se pudo obtener en un rendimiento de 96,5 % (153 g). ^{31}P -RMN: 175,59 (94,8% de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenol)clorofosfito), 4,4% de diversos compuestos de PCl, 0,8% de un compuesto de P-H.

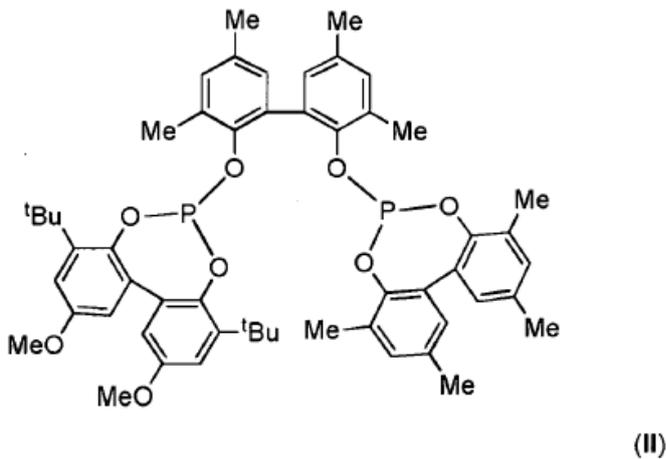
5

10

Preparación de la mezcla de isómeros a partir de los compuestos (I) y (II):



+



Prescripción general:

En un matraz de Schlenk con una capacidad de 1.000 ml se disolvieron bajo un gas protector 38,75 g (0,121 moles) de 2,2'-bis-(3,5-dimetilfenil)clorofosfito en 150 ml de acetonitrilo (ACN) desgasificado y se calentó a 45 °C. En un segundo matraz de Schlenk (con una capacidad de 500 ml) se disolvieron 20,1 g (0,056 mol) de 3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol en 150 ml de ACN desgasificado y mediando agitación se mezcló con la correspondiente base (la cantidad utilizada se refiere al clorofosfito). Luego, la solución de bifenol y una base se añadió gota a gota lentamente a la solución de clorofosfito. Después de un período de tiempo de reacción de 1 h, la solución de reacción se agitó durante una noche a 45 °C. (Otras temperaturas u otros períodos de tiempo de reacción se pueden deducir de las tablas).

A continuación, la solución se filtró y el material sólido se lavó con 100 ml de ACN caliente (a 45 °C). El producto diana se obtuvo como un material sólido de color blanco (rendimiento en %).

³¹P-RMN (202,4 MHz, tolueno-d₈): 142,5 y 140,9 (compuesto (II)), 139,2 (compuesto (I)).

Tabla 1: Variación de la temperatura (y de la cantidad de base)

Temperatura	Equivalente de base	Base	Compuesto (II) [%]	Compuesto (I) [%]	Rendimiento en [%]
45 °C	2,5	DMAP	46,6	53,4	51
0 °C	2	DMAP	42,7	57,3	50
5 °C	2	DMAP	47,8	52,2	89
45 °C	2	DMAP	65,0	35,0	90

Tabla 2: Variación de la relación de las bases

Temperatura	Bases	Relación	Compuesto (II) [%]	Compuesto (I) [%]	Rendimiento en [%]
45 °C	Pyr/NEt ₃	4:1	78,2	21,8	56
45 °C	Pyr/NEt ₃	4:0,5	59,6	40,4	87
45 °C	Pyr/NEt ₃	4:0,25	59,7	40,3	80
45 °C	Pyr/NEt ₃	3:0,5	62,5	37,5	81
45 °C	Pyr/NEt ₃	2:0,5	69,0	31,0	84
45 °C	Pyr/NBu ₃	2:0,5	72,4	27,6	78

NBu₃: Tributilamina

NEt₃: Trietilamina

Pyr: Piridina

DMAP: Dimetilaminopiridina

Prescripción para el aislamiento del compuesto (I) a partir de una mezcla de (I) y (II)

En la primera etapa se pesan inicialmente bajo argón 58 g de la mezcla de (I) y (II) en un matraz de Schlenk con una capacidad de 1 l, se añaden 450 ml de o-xileno desgasificado y se agita durante 2 h a 110 °C. En este caso, se disuelve la cantidad principal del material sólido. La mezcla se lleva entonces mediando agitación durante una noche a la temperatura ambiente (TA). La cantidad resultante de material sólido se filtra y se seca.

Cantidad de material sólido: 30 g, que corresponden a un 52 %.

Contenido de (I) determinado mediante ³¹P-RMN: 139,2 (75,2 %)

Contenido de (II) determinado mediante ³¹P-RMN: 142,5 y 140,9 (20,0 %)

así como otros productos de hidrólisis y degradación de los ligandos.

En la segunda etapa se pesan inicialmente 14,8 g del material sólido procedente de la primera etapa bajo argón en un matraz de Schlenk con una capacidad de 500 ml, se añaden 80 ml de o-xileno desgasificado y se agita durante 1,5 h a 100 °C. En este caso, se disuelve la cantidad principal del material sólido. La mezcla se lleva entonces mediando agitación durante una noche a la temperatura ambiente. La cantidad resultante de material sólido se filtra y se seca.

Cantidad de material sólido: 9,8 g, que corresponden a un 66 %.

Contenido de (I) determinado mediante ³¹P-RMN: 139,2 (92,2 %)

El compuesto (II) ya no pudieron ser detectados. El resto (7,8 %) eran solamente unos productos de hidrólisis y de degradación de los ligandos (tales como unos óxidos).

En caso de que después de la segunda etapa estuviesen contenidas todavía unas cantidades residuales del compuesto (II), entonces la segunda etapa se puede repetir otra vez (= tercera etapa).

Detección analítica del compuesto (I).

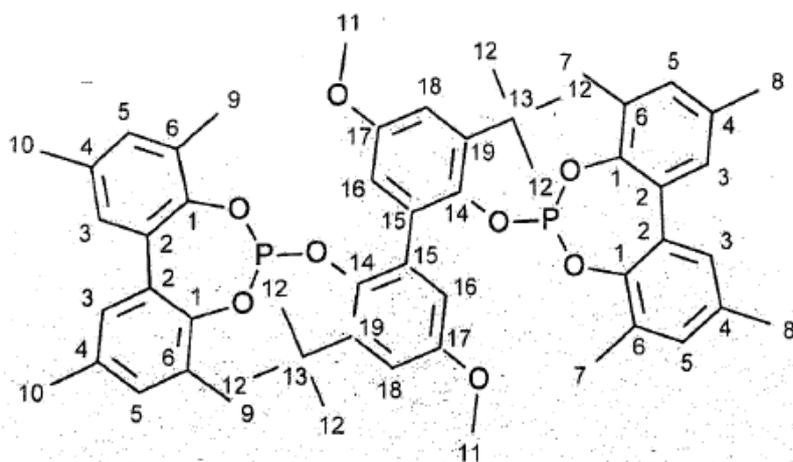


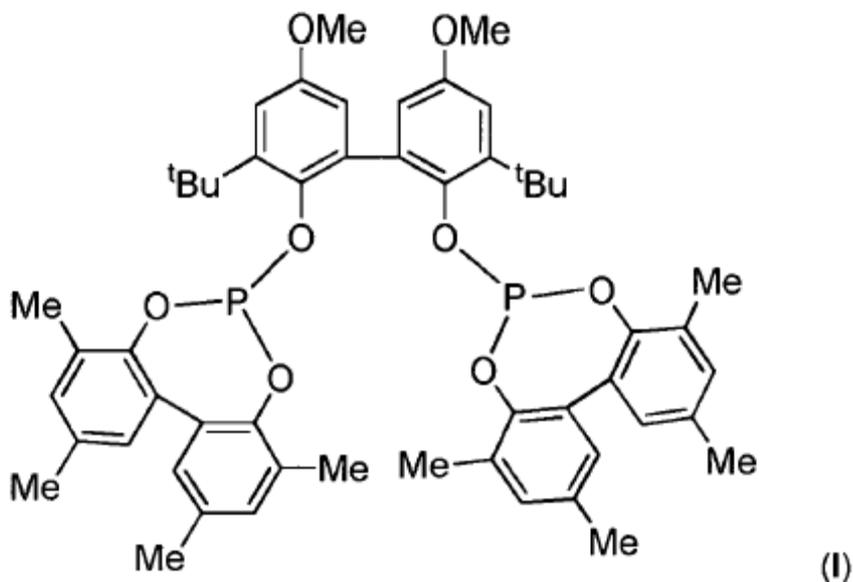
Tabla 1: Asignación de las señales a los átomos en la 6,6'-((3,3'-di-terc.-butil-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(oxi))bis(2,4,8,10-tetrametildibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina)

5

Número	δ - ¹ H / ppm	δ - ¹³ C / ppm
1	-	145,4
2	-	133,5
3	7,01	128,0
4	-	130,0
5	6,88	130,9
6	-	146,1
7 8 19 10	1,99 2,28 2,32	16,7 16,9 20,7 20,8
11	3,77	55,5
12	1,14	29,9
13	-	35,2
14	-	145,4
15	-	130,5
16	6,83	113,5
17	-	154,8
18	6,93	115,1
19	-	143,2

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (I):



5

que comprende las etapas de procedimiento de:

a) conversión química de 3,3',5,5'-tetrametil-2,2'-dihidroxibifenilo con PCl_3 para dar un derivado de fósforo-clorido bajo una atmósfera de un gas inerte.

10 b) conversión química de por lo menos 2 equivalentes del derivado de fósforo-clorido procedente de a) con 1 equivalente de 5, 5'-dimetoxi-3,3'-di-terc.-butil-2,2'-dihidroxibifenilo bajo una atmósfera de un gas inerte para dar un producto en bruto;

efectuándose la conversión química en la etapa de procedimiento b) mediante adición de por lo menos una base, que se escoge entre: trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina, tributilamina; y utilizándose como disolvente acetonitrilo.

15 c) adición de un disolvente o de una mezcla de disolventes, que comprende por lo menos uno de los disolventes que se escogen entre: o-xileno, tolueno, metanol, etanol, butanol, isopropanol para dar el producto en bruto procedente de b), de tal manera que se obtenga una mezcla;

d) calentamiento de la mezcla de c), de tal manera que el producto en bruto se disuelva y se obtenga una solución;

20 e) enfriamiento de la solución procedente de d), precipitando el compuesto según la fórmula (I);

f) separación por filtración del compuesto según la fórmula (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, repitiéndose las etapas de procedimiento c) hasta f).

25 3. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, efectuándose el enfriamiento a la temperatura ambiente en la etapa de procedimiento e).

4. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, utilizándose o-xileno como disolvente en la etapa de procedimiento c).

30 5. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, calentándose la mezcla en la etapa de procedimiento d) a una temperatura situada en el intervalo de 80 °C hasta 140 °C.