(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 978 483**

(51) Int. Cl.:

C07C 37/07 (2006.01)

C07C 39/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2020 PCT/EP2020/085940**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021 WO21122436**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2020 E 20821235 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 4077255**

(54) Título: **Proceso de preparación de hidroquinonas**

(30) Prioridad:

19.12.2019 EP 19217785

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2024

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es:

BONRATH, WERNER;
NETSCHER, THOMAS y
MEDLOCK, JONATHAN ALAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Proceso de preparación de hidroquinonas

Campo técnico

La presente invención se refiere a la preparación de hidroquinonas a partir de las respectivas quinonas.

Antecedentes de la invención

La preparación de hidroquinonas a partir de quinonas es conocida por el experto en la técnica. Las hidroquinonas son intermedios importantes. En particular, se conocen metil-, dimetil- o trimetil-hidroquinonas como productos intermedios para la síntesis de tocoferol. Particularmente importante es la reducción de 2,3,5-trimetilquinona (TMQ), ya que la 2,3,5-trimetilhidroquinona (TMHQ) es un intermedio bien conocido para α-tocoferol.

Es bien conocida la reducción de TMHQ mediante hidrogenación catalítica en presencia de un disolvente orgánico. Por ejemplo, el documento DE 683 908 describe metanol y etanol como disolvente. Estos disolventes, sin embargo, dan lugar a la autooxidación de TMHQ y a una coloración no deseada y, por tanto, se consideran disolventes inadecuados para esta reacción. Usando alcoholes alifáticos superiores o disolventes no polares tales como el tolueno, el TMHQ, el producto de la hidrogenación, precipita y da lugar a incrustaciones que aumentan los costes de mantenimiento del equipo de reacción así como de la regeneración del catalizador de hidrogenación. El documento DE 1 940 386 resuelve este problema utilizando un alcohol alifático con 3 a 5 átomos de carbono como disolvente y utilizando una temperatura de 60 - 180°C. El documento EP 0 264 823 A1 propone otros disolventes tales como cetonas, ácidos orgánicos, ésteres de ácidos orgánicos, éteres, éteres cíclicos y lactonas como disolventes para la hidrogenación de disolventes. Sin embargo, estos disolventes presentan deficiencias con respecto a aspectos medioambientales, estabilidad química frente a ácidos y/o bases y toxicología o riesgos de incendio. El documento DE 22 50 066 A1 divulga la reducción de 2,3,5-trimetilbenzoquona con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un éster de ácido carbónico con 2 a 12 átomos de carbono.

Los carbonatos de alquilo cíclicos (=carbonatos de alquileno) son todavía disolventes inusuales para reacciones químicas, aunque se utilizan cada vez más debido a su excelente ecotoxicidad y sus propiedades positivas frente a riesgos de incendio y laborales. Finalmente, los carbonatos de alquileno son atractivos en términos de coste.

Sin embargo, tal como se explicó en el documento US 2003/0060383 A1, una propiedad desafortunada de los carbonatos de alquileno que es bien conocida por los expertos en la técnica es que estos compuestos son propensos a la hidrólisis. La hidrólisis da lugar a la formación de CO_2 y el respectivo alcanodiol. Además, también es conocido por el experto en la técnica, por ejemplo por P. Ziosi et al., Catal. Sci. Technol. 2014, 4, 4386-4395, que los carbonatos de fenol y de alquileno forman diferentes alcanodiol éteres de los fenoles.

Sumario de la invención

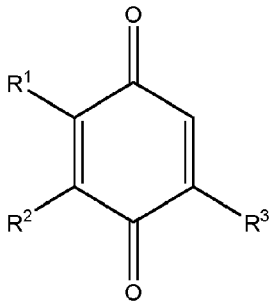
Por lo tanto, el problema que debe resolverse por la presente invención es reducir las quinonas de fórmula (III) a hidroquinonas de fórmula (I) en un disolvente que asegure que las quinonas de fórmula (III), así como las hidroquinonas de fórmula (I) permanezcan disueltas y en el que se evite en gran medida la formación de productos secundarios.

El proceso según la reivindicación 1 es sorprendentemente adecuado para resolver este problema. En particular se ha descubierto que no se ha formado ninguna precipitación de la hidroquinona y que los carbonatos de alquileno de fórmula (X) utilizados como disolventes no se descomponen en las condiciones de la reducción. Contrariamente a lo esperado, no se han encontrado indicios de degradación del disolvente, tales como, por ejemplo, formación de CO_2 o una cantidad aumentada de alcanodioles o de los respectivos derivados de alcanodiol éter de las hidroquinonas.

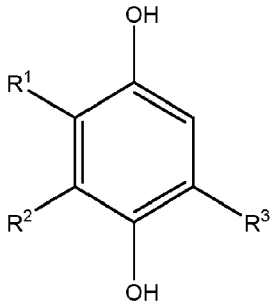
Otros aspectos de la invención son objeto de otras reivindicaciones independientes. Formas de realización particularmente preferidas son objeto de reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de fabricación del compuesto de fórmula (I) mediante reducción del compuesto de fórmula (III).



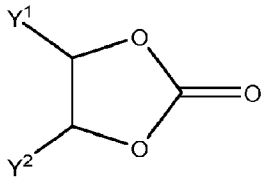
(III)



(I)

en la que R^1, R^2 y R^3 representan independientemente H o un grupo alquilo C_{1-4} con la condición de que al menos uno de los residuos R^1, R^2 y R^3 sea diferente de H;

caracterizado por que la reducción se realiza mediante un agente reductor en al menos un disolvente de fórmula (X)



(X)

en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí o bien H o bien un grupo metilo o etilo;

o en una mezcla de disolventes de dos fases que comprende al menos un disolvente (A) que es un disolvente de fórmula (X) y al menos un disolvente (B) que no es miscible con el disolvente de fórmula (X) a temperatura ambiente en una relación en volumen de (A)/(B) de entre 1/50 y 50/1.

Para mayor claridad, algunos términos tal como se utilizan en el presente documento se definen de la forma siguiente:

En el presente documento, un grupo "alquilo C_{x-y}" es un grupo alquilo que comprende de x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-3} es un grupo alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo -$CH(CH_3)$-CH_2-CH_3 se considera un grupo alquilo C_4.

Un "alcano C_{xy}" corresponde por consiguiente a un alcano lineal o ramificado que comprende de x a y átomos de carbono.

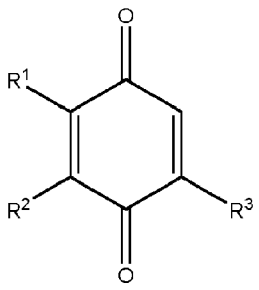
En caso de que estén presentes marcadores idénticos para símbolos o grupos en varias fórmulas, en el presente documento, la definición de dicho grupo o símbolo realizada en el contexto de una fórmula específica se aplica también a otras fórmulas que comprenden el mismo dicho marcador.

El término "independientemente entre sí" en el presente documento significa, en el contexto de sustituyentes, restos o grupos, que sustituyentes, restos o grupos designados de forma idéntica pueden aparecer simultáneamente con un significado diferente en la misma molécula.

El término "inerte", tal como se utiliza en el presente documento para describir un material, significa que en las condiciones de la reacción dicho material no sufre ninguna reacción química.

Compuesto de fórmula (III)

Los compuestos de fórmula (III) son bien conocidos por el experto en la técnica.



(III)

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente o bien H o bien un grupo metilo.

Se prefieren las combinaciones de R^1, R^2 y R^3 siguientes:

$R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$

o

$R^1 = R^3 = CH_3$, $R^2 = H$

o

$R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$,

o

$R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$,

La más preferida es la combinación $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$.

En otras palabras, el compuesto más preferido de fórmula (III) es 2,3,5-trimetilbenzoquinona (=2,3,5-trimetilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona) y el compuesto más preferido de la fórmula (I) es 2,3,5-trimetilhidroquinona (=2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol).

Agente reductor

El compuesto de fórmula (III) se reduce en el proceso anterior al compuesto de fórmula (I) mediante un agente reductor.

En una forma de realización preferida de la invención, el agente reductor es hidrógeno molecular. En otras palabras, en una forma de realización el compuesto de fórmula (III) se hidrogena mediante hidrógeno molecular en presencia de un catalizador metálico.

El metal del catalizador metálico se selecciona preferentemente del grupo formado por Ni, Ir, Pd, Pt, Rh y Ru, en particular Pd o Pt, en particular un catalizador metálico heterogéneo sobre un soporte o un material de soporte.

El catalizador metálico puede ser un catalizador que comprende más de uno de los metales mencionados.

Se prefiere que el metal del catalizador metálico sea paladio.

El catalizador metálico es preferentemente un catalizador metálico heterogéneo sobre un soporte o un material de soporte.

Un material de soporte de este tipo es, en particular, un material macizo con una gran área superficial a la que se fija el metal. El soporte puede ser inerte o participar en las reacciones catalíticas.

Los soportes/materiales de soporte típicos incluyen diversos tipos de carbono o un óxido de Si, Al, Ce, Ti o Zr, particularmente de Al o Si, tal como alúmina o sílice. El soporte/material de soporte preferido es el carbono.

En caso de que el soporte sea cerio, el óxido preferido es CeO_2. Preferentemente, el óxido de Al es Al_2O_3 y AlO(OH). Particularmente preferida es la boehmita.

El área superficial del soporte se encuentra preferentemente en el intervalo de 800 a 1500 m^2/g, particularmente de 1000 a 1200 m^2/g.

El catalizador metálico heterogéneo también puede fijarse o inmovilizarse sobre una superficie de un objeto más grande, normalmente en forma de un elemento de empaquetamiento estructurado que podría ser parte del reactor en el que tiene lugar la reducción o un elemento que se inserta en dicho reactor.

Por tanto, el material de soporte es preferentemente un elemento de empaquetamiento estructurado. Este elemento de empaquetamiento estructurado puede ser un empaquetamiento volcado, un material tricotado, una estructura de espuma de células abiertas, preferentemente de plástico, por ejemplo de poliuretano o resina de melamina, o cerámica, o un elemento de empaquetamiento estructurado, tal como ya se conoce en principio, es decir, por su forma geométrica, procedente de la tecnología de destilación y extracción. Sin embargo, para los fines de la presente invención, los empaquetamientos estructurados tienen en principio un diámetro hidráulico sustancialmente inferior, frecuentemente en un factor de 2 a 10, que piezas internas comparables en el campo de la tecnología de destilación y extracción.

Elementos de empaquetamiento estructurados útiles son, en particular, empaquetamientos de tejido metálico y empaquetamiento de tejido de alambre, por ejemplo de los diseños Montz A3, Sulzer BX, DX y EX. En lugar de empaquetamientos de tejido metálico también se pueden utilizar empaquetamientos estructurados de otros materiales tejidos, tricotados o de fieltro. Otros empaquetamientos estructurados útiles son láminas planas u onduladas, preferentemente sin perforaciones u otros orificios relativamente grandes, que corresponden por ejemplo a los diseños Montz BI o Sulzer Mellapak. También son ventajosos los empaquetamientos estructurados de metal expandido, por ejemplo empaquetamientos estructurados del tipo Montz BSH.

Se prefiere que el catalizador metálico sea un catalizador de paladio, particularmente un catalizador de paladio sobre carbono (Pd/C).

La carga de metal catalítico (relación en peso metal/catalizador, es decir, peso de metal/peso de (metal+soporte)) se encuentra normalmente entre el 1 y el 20%, preferentemente entre el 4 y el 11%, de forma más preferida entre el 4 y el 6% en peso. Un catalizador metálico heterogéneo muy preferido es el catalizador de paladio sobre carbono (Pd/C), del cual el 5% en peso es paladio (es decir, carga = 5%).

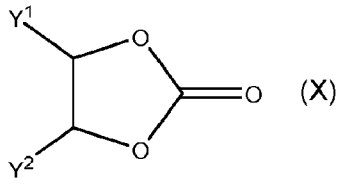
En otra forma de realización preferida de la invención, el agente reductor es un agente de hidrogenación por transferencia. En otras palabras, en otra forma de realización el compuesto de fórmula (III) se hidrogena por transferencia mediante un agente de hidrogenación por transferencia para producir el compuesto de fórmula (I). Dicho agente de hidrogenación por transferencia es preferentemente ácido fórmico y/o una sal de ácido fórmico.

En una forma de realización aún más preferida de la invención, el agente reductor es una sal de ditionito. La reducción se puede lograr con ditionito de sodio en agua según el procedimiento divulgado por K. Sato, Y. Fujima, A. Yamada Bull. Chem. Soc. Jap. 1968, 41, 442-444.

Por lo tanto, preferentemente el agente reductor es hidrógeno molecular o un agente de hidrogenación por transferencia o una sal de ditionito.

Disolvente de fórmula (X)

La reducción del compuesto de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (I) se realiza en al menos un disolvente de fórmula (X).



(X)

en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí o bien H o bien un grupo metilo o etilo;

o en una mezcla de disolventes de dos fases que comprende al menos un disolvente (A) que es un disolvente de fórmula (X) y al menos un disolvente (B) que no es miscible con el disolvente de fórmula (X) a temperatura ambiente en una proporción en volumen de (A)/(B) de entre 1/50 y 50/1.

El sustituyente Y^1 es preferentemente H.

En una forma de realización preferida, $Y^1 = Y^2 = H$. Por lo tanto, el carbonato de etileno es un disolvente preferido de fórmula (X).

En otra forma de realización preferida, $Y^1 = H$ e $Y^2 = CH_3$. Por lo tanto, el carbonato de propileno es otro disolvente preferido de fórmula (X).

En otra forma de realización preferida, $Y^1 = H$ e $Y^2 = CH_2CH_3$. Por lo tanto, el carbonato de butileno es otro disolvente preferido de fórmula (X).

El carbonato de etileno y el carbonato de propileno son los disolventes más preferidos de fórmula (X).

En una forma de realización muy preferida, la reducción se realiza en al menos dos disolventes de fórmula (X), particularmente una mezcla binaria o ternaria de carbonato de etileno y/o carbonato de propileno y/o carbonato de butileno, de la forma más preferida una mezcla binaria de carbonato de etileno y carbonato de propileno. Se prefiere que la relación de carbonato de etileno a carbonato de propileno se encuentre entre 20:80 y 80:20, particularmente entre 25:75 y 75:25.

Preferentemente, el disolvente de la fórmula es un disolvente de carbonato comercializado por Huntsman con la marca comercial Jeffsol®, particularmente las mezclas de carbonato de etileno con carbonato de propileno Jeffsol® EC-75, Jeffsol® EC-50 y Jeffsol® CE-25.

En otra forma de realización, la reducción se realiza en una mezcla de disolventes de dos fases que comprende al menos un disolvente (A) que es un disolvente de fórmula (X) y al menos un disolvente (B) que no es miscible con el disolvente de fórmula (X) a temperatura ambiente en una proporción en volumen de (A)/(B) de entre 1/50 y 50/1.

El disolvente (B) que no es miscible con el disolvente (A) de fórmula (X) es preferentemente un hidrocarburo, de forma más preferida un alcano, particularmente un alcano C_{5-16}, de la forma más particular un alcano C_{6-8}. De la forma más preferida el disolvente (B) es o bien hexano o bien heptano.

Se ha demostrado que el proceso anterior permite reducir el compuesto de fórmula (III) de forma eficaz para dar el compuesto de fórmula (I). El uso del disolvente de fórmula (X) es muy ventajoso como material de partida, es decir, el compuesto de fórmula (III) así como el compuesto de fórmula (I) son bien solubles y no se produce precipitación. La buena solubilidad también permite que el proceso pueda realizarse a bajas temperaturas, particularmente a temperaturas inferiores a 70°C, de forma más preferida a temperaturas entre el punto de fusión del disolvente de fórmula (X) y 60°C.

La solubilidad del hidrógeno en el disolvente de fórmula (X) es muy alta, lo que permite un buen rendimiento y selectividad.

Además, se ha observado que en dicho proceso el disolvente de fórmula es muy estable en las condiciones de reacción. Sorprendentemente no se ha observado que el disolvente se descomponga en los respectivos dioles y CO_2. Además no se ha observado formación de éteres entre el diol respectivo y el fenol de fórmula (I).

Una vez finalizada la reacción, el catalizador se puede eliminar fácilmente de la mezcla de reacción. Particularmente útiles para esta separación son la filtración o la extracción.

El proceso también es muy ventajoso dado que, por una parte, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar en el disolvente de fórmula (X) y la condensación del compuesto de fórmula (I) con fitol o isofitol para proporcionar el tocoferol, por otra parte, se puede realizar en el disolvente de fórmula (X). Esto es particularmente ventajoso ya que no es necesario realizar ningún cambio de disolvente durante todo el proceso partiendo de (poli)alquilfenol para dar tocoferol.

Los carbonatos de alquileno son disolventes muy atractivos debido a su excelente ecotoxicidad y sus propiedades positivas de riesgos de incendio y laborales, así como en vista de su coste.

Por lo tanto, en otra forma de realización, la invención se refiere al uso de carbonato de etileno y/o carbonato de propileno y/o carbonato de butileno como disolvente para la reducción de 2,3,5-trimetil-1,4-benzoquinona a 2,3,5-trimetilhidroquinona.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes experimentos.

Reducción de TMQ

Se añadieron 30,24 g (200 mmol) de 2,3,5-trimetilquinona (TMQ) disueltos en 122 g del disolvente caliente tal como se indica en la tabla 1 a un matraz de vidrio de 4 bocas de 350 ml. Se añadió el 0,048% en moles (0,0934 mmol) de catalizador de hidrogenación de Pd/C (5% de carga de metal). Después de la inertización con nitrógeno (3 ciclos de enjuague/evacuación), se añadió hidrógeno molecular y se calentó a 80°C con agitación. Después de 30 minutos ya no se consumía hidrógeno. La reacción se agitó durante otros 30 minutos a esta temperatura.

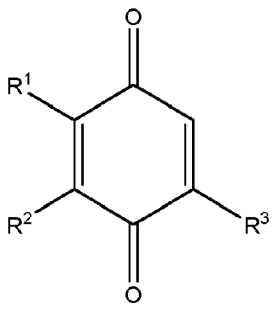
Después de la eliminación del catalizador, se obtuvo una solución transparente A sin ninguna precipitación. A partir de esta solución se puede aislar el producto formado, es decir, 2,3,5-trimetilhidroquinona (TMHQ). Este aislamiento por extracción muestra un alto rendimiento.

Tabla 1: Reducción de TMQ a TMHQ

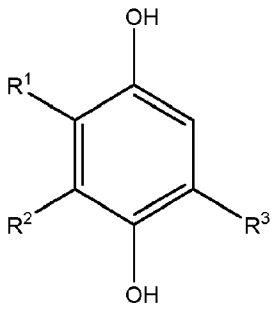
	2	***3***
Disolvente	Carbonato de propileno	Carbonato de etileno
Rendimiento [%]	94,5	96,0

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de fabricación del compuesto de fórmula (I) mediante reducción del compuesto de fórmula (III).

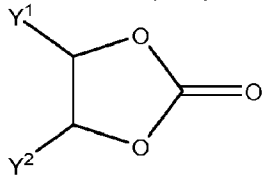


(III)



(I)

en la que R^1, R^2 y R^3 representan independientemente H o un grupo alquilo C_{1-4} con la condición de que al menos uno de los residuos R^1, R^2 y R^3 sea diferente de H;
caracterizado por que la reducción se realiza mediante un agente reductor en al menos un disolvente de fórmula (X)



(X)

en la que Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí o bien H o bien un grupo metilo o etilo;
o en una mezcla de disolventes de dos fases que comprende al menos un disolvente (A) que es un disolvente de fórmula (X) y al menos un disolvente (B) que no es miscible con el disolvente de fórmula (X) a temperatura ambiente en una relación en volumen de (A)/(B) de entre 1/50 y 50/1.

2. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que $Y^1 = Y^2 = H$.

3. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que $Y^1 = H$ e $Y^2 = CH_3$.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reducción se realiza en una mezcla de un disolvente (A) de fórmula (X) y un disolvente (B) que es un hidrocarburo, preferentemente un alcano, de forma más preferida un alcano C_{5-16}, en particular un alcano C_{6-8}.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reducción se realiza en una mezcla de disolventes de al menos dos disolventes de fórmula (X), en particular en una mezcla de carbonato de etileno y carbonato de propileno.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reducción se realiza usando un agente reductor que es hidrógeno molecular o un agente de hidrogenación por transferencia o una sal de ditionito.

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la reducción se realiza usando un agente reductor que es hidrógeno molecular en presencia de un catalizador metálico en el que el metal se selecciona del grupo que consiste en Ni, Ir, Pd, Pt, Rh y Ru, en particular Pd o Pt, en particular un catalizador de metal heterogéneo sobre un soporte o un material de soporte.

8. El proceso según la reivindicación 7, caracterizado por que el soporte es un carbono o un óxido de Si, Al, Ce, Ti o Zr, particularmente de Al o Si, preferentemente carbono.

9. El proceso según la reivindicación 7 u 8, caracterizado por que el catalizador es Pd sobre carbono.

10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 7 a 9, caracterizado por que el área superficial del soporte se encuentra en el intervalo de 800 a 1500 m^2/g, en particular de 1000 a 1200 m^2/g.

11. El proceso según la reivindicación 7, caracterizado por que el material de soporte es un elemento de empaquetamiento estructurado.

12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 7-11, caracterizado por que la relación entre el peso del metal, particularmente de Pd o Pt, con respecto al peso del catalizador se encuentra entre el 1 y el 20%, preferentemente entre el 4 y el 11%, de forma más preferida entre el 4 y el 6% en peso.

13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$.

14. Uso de carbonato de etileno y/o carbonato de propileno y/o carbonato de butileno como disolvente para la reducción de 2,3,5-trimetil-1,4-benzoquinona a 2,3,5-trimetilhidroquinona.