

407400

RAN 4440/124



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALDEHIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento, muy eficiente y económico, para preparar aldehido 3,4,5-trimetoxibenzoico. El aldehido 3,4,5-trimetoxibenzoico es un intermediario químico valioso para la preparación de agentes medicinales, tales como el trimethoprim, potenciador de las sulfonamidas.

Según el procedimiento de este invento, el aldehido 3,4,5-trimetoxibenzoico se prepara poniendo en contacto 5-hidroxi-vainillina con un ligero exceso de sulfato de dimetilo y un carbonato en polvo de metal alcalino, en un medio disolvente orgánico.

POOR
QUALITY



- Las características críticas de este procedimiento de metilación son el uso de un exceso solamente ligero de sulfato de dimetilo sobre la cantidad teórica necesaria para la metilación de dos grupos
5. fenólicos, de preferencia un exceso de un 15 a 25%; el uso de carbonato en polvo de metal alcalino como base; y el uso de un medio disolvente orgánico. De esta manera se obtienen grandes rendimientos de aldehído 3,4,5-
10. -trimetoxibenzoico. Esto debe compararse con los procedimientos de la práctica anterior (por ejemplo, J. Chem. Soc., Londres, 1930, pág. 811), que utilizaban grandes excesos de sulfato de dimetilo, hidróxidos de metal alcalino como bases y medios acuosos, con lo que se alcanzaban rendimientos de producto relativamente pobres.
15. En calidad de carbonato de metal alcalino puede utilizarse para este procedimiento, por ejemplo, el carbonato sódico, el carbonato potásico, el carbonato lítico, etc.; se prefiere el carbonato sódico. De preferencia se utiliza de un 20 a un 40% de exceso de
20. carbonato sobre los dos moles necesarios, respecto a la cantidad de 5-hidroxivainillina existente.
- Los medios orgánicos aptos para este invento incluyen las cetonas (por ejemplo, acetona y metil-etil-cetona), los éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano),
25. los hidrocarburos (por ejemplo, hexano, heptano y tolueno), etc. Un medio especialmente preferido es la acetona.

Pueden añadirse también a la mezcla reaccional pequeñas cantidades de bases más fuertes (por



ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico o el potásico), aunque esto no es necesario para el buen resultado de la reacción de metilación.

- La temperatura de la reacción de metilación
5. se halla convenientemente entre unos 40 y 120° y es, de preferencia, la temperatura de reflujo del medio de reacción. El producto de la reacción, aldehído 3,4,5-trimetoxibenzoico, puede aislarse eliminando el disolvente de la reacción (de preferencia, por evaporación)
10. y extrayendo el residuo con agua para eliminar el material inorgánico. De esta manera se obtiene aldehído 3,4,5-trimetoxi-benzoico de gran pureza, Puede obtenerse producto de mayor pureza (99 + % de pureza) por los procedimientos corrientes de purificación, como destilación del producto bruto de la reacción.
- 15.

La 5-hidroxi-vainillina utilizada como material de partida para el procedimiento de este invento puede obtenerse por hidrólisis de la 5-bromo-vainillina.

- La hidrólisis de la 5-bromo-vainillina se
20. realiza preferentemente poniendo en contacto la 5-bromo-vainillina con un hidróxido de metal alcalino, en presencia de cobre metálico y en un medio acuoso.

- Para la reacción de hidrólisis es apto cualquier hidróxido de metal alcalino. No obstante, se
25. prefiere el hidróxido sódico. En general, se emplea a lo menos un mol de hidróxido de metal alcalino por cada mol de 5-bromo-vainillina. De preferencia se emplea un exceso de hidróxido de metal alcalino, lo mas preferentemente un exceso de 5 a 10 moles.



El rasgo crítico de la reacción de hidrólisis es el uso de una pequeña cantidad, de 1% molar aproximadamente a 10% molar aproximadamente, y lo más preferentemente de un 3% molar, de cobre en polvo, respecto a la 5-bromo-vainillina presente. De esta manera se produce una cantidad relativamente secundaria de reducción de 5-bromo-vainillina a vainillina y se consiguen grandes rendimientos de 5-hidroxi-vainillina.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de una pequeña cantidad de cobre en polvo permite que la reacción de hidrólisis se desarrolle a una velocidad controlable a temperaturas relativamente bajas, de 50 a 120°, en comparación con los procedimientos de hidrólisis de la práctica anterior (por ejemplo, J. Chem. Soc., Londres 1930, pág. 811), que utilizaban grandes cantidades de cobre metálico y reacciones de presión a unos 200°. Un intervalo de temperatura apropiado para la hidrólisis es la de unos 50°C a unos 120°C; no obstante, la reacción se realiza preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, que es de unos 100 a 120°, y a la presión atmosférica. Debe recalcar que la presión no es un parámetro crítico y que aunque la reacción se efectúa con preferencia a la presión atmosférica, se la puede efectuar también con presiones inferiores o superiores a la atmosférica.

El producto de la reacción, 5-hidroxi-vainillina, se aísla convenientemente de la mezcla reaccional por un procedimiento de extracción de líquido-líquido en caliente. En este procedimiento, la mezcla

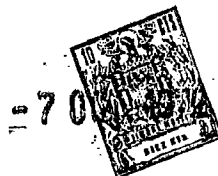


5. reaccional caliente, después de acidificada con un ácido fuerte (de preferencia, un ácido mineral, como el ácido clorhídrico concentrado), se extrae continuamente con un disolvente orgánico inmiscible en el agua, a temperatura elevada (de preferencia, entre unos 60 y unos 100°). Disolventes apropiados para la extracción en caliente de líquido-líquido son, entre otros, los hidrocarburos (como el benceno o el tolueno), los ésteres (como el acetato de etilo), etc. Un disolvente especialmente preferido para la extracción en caliente de líquido-líquido es el tolueno.

15. El producto de reacción extraído en el disolvente orgánico puede luego ser purificado mediante recristalización. Un disolvente de especial preferencia para la recristalización es el tolueno. En un procedimiento preferido, se usa tolueno como disolvente extractor en la extracción en caliente de líquido-líquido y al mismo tiempo se le utiliza para enfriar el extracto caliente, como disolvente de cristalización.

20. La 5-bromo-vainillina puede obtenerse por bromación de la vainillina.

25. La bromación de la vainillina para obtener 5-bromo-vainillina se realiza de preferencia poniendo en contacto vainillina con bromo en un medio disolvente ácido. La bromación se lleva a cabo generalmente utilizando a lo menos un mol de bromo por cada mol de vainillina. Se prefiere utilizar un ligero exceso (lo más preferentemente, un exceso de un 10%) de bromo en la etapa de bromación.



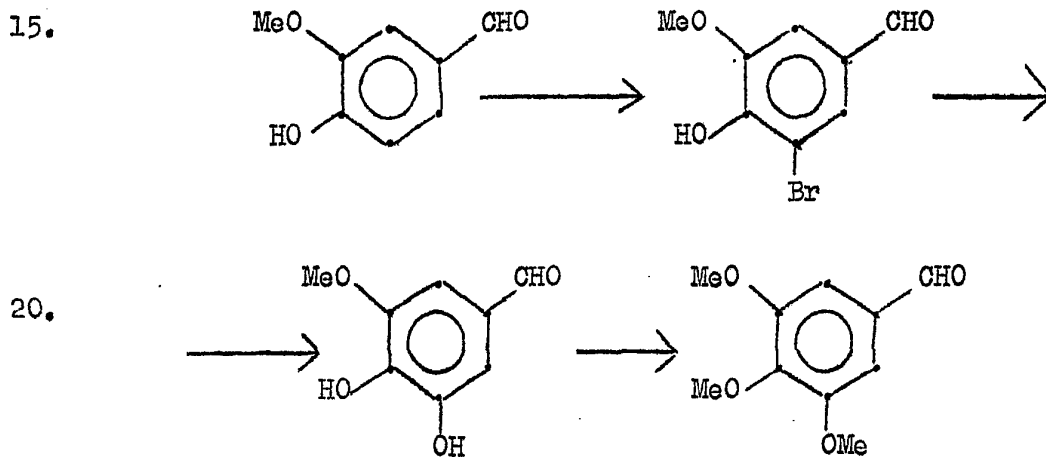
Los medios disolventes ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, los ácidos minerales acuosos concentrados; por ejemplo, ácido bromhídrico acuoso concentrado (de preferencia, ácido bromhídrico acuoso al 48 %), ácido acético glacial, etc.

5. Una característica crítica de la reacción de bromación es la adición de una solución de vainillina en el medio disolvente ácido al bromo, mientras se mantiene la temperatura entre 0 y 5°. De esta manera, se obtiene un rendimiento extraordinariamente alto (99 %) de 5-bromovainillina de gran pureza (al 98 %). Esta conversión extremadamente alta resulta particularmente ventajosa porque es bastante difícil separar grandes cantidades de vainillina no reaccionada de la 5-bromovainillina. Así, a causa de la mayor pureza del producto obtenido en la reacción de bromación, se necesita menos manipulación en los aspectos de recristalización, etc. En efecto, el producto bruto de la reacción (pureza del 98% aproximadamente) puede utilizarse directamente para la etapa siguiente sin más necesidad de purificación. Esto es una ventaja decidida sobre las bromaciones de vainillina de la práctica anterior (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., volumen 51, pág. 2193), que proporcionaban resultados mucho más bajos y/o producto impuro.
10. Mediante la combinación de las tres etapas químicas reseñadas antes se establece una síntesis económica del aldehído 3,4,5-trimetoxi-benzoico a partir de la vainillina, muy asequible y relativamente barata.
15. Cada una de las etapas de esta síntesis



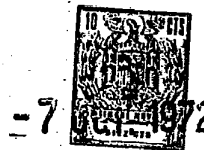
- se desarrolla con gran rendimiento, utilizando reactivos y disolventes relativamente baratos y exigiendo un mínimo de pasos de manipulación. Esta síntesis representa por lo tanto un progreso importante sobre los procedimientos de la práctica anterior para cada una de las etapas individuales implicadas, y la combinación de las etapas es muy superior a cualquier método de la práctica anterior para preparar aldehído 3,4,5-trimetoxi-benzoico. El procedimiento de etapas múltiples es extremadamente práctico para la síntesis en gran escala.
- 5.
- 10.

La conversión total de la vainillina a aldehído 3,4,5-trimetoxi-benzoico está representada en el esquema de reacción siguiente:



- 25.
- Los procedimientos de este invento se comprenderán más fácilmente haciendo referencia a los ejemplos específicos que siguen. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

Ejemplo 1



Preparación de 5-bromovainillina

- Se cargó con 115,7 g (0,722 moles, 37,4 cc) de bromo un matraz de 3 cuellos y 2 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, termómetro y embudo de goteo de 500 cc. Entre tanto se preparó en el embudo de goteo una solución de 100 g (0,658 moles) de vainillina (Aldrich Chemical Co; punto de fusión, 82-84°) en 705 g (470 cc) de HBr al 48%. Manteniendo el matraz sumergido en baño de hielo, se instiló la solución de vainillina en el bromo, en un período de una hora, agitando y manteniendo la temperatura alrededor de 5°. La bromovainillina se precipitó en forma de cristales de color amarillo claro. Se agitó la lechada por una hora más en el baño de hielo, se la diluyó con 950 cc de agua y se la mantuvo por una hora a 0-5°, con agitación. Se recogieron los cristales en un embudo de vidrio sinterizado y se lavaron a fondo con un total de 1000 cc de agua. Luego se secó el material a la temperatura del ambiente hasta peso constante. Rendimiento: 150,9 g (99,4%); punto de fusión, 163-164°; pureza en el cromatograma de fase de vapor, 98%.

Ejemplo 2

Preparación de 5-hidroxivainillina

- En un matraz de fondo redondo, de 2 litros de capacidad, se disolvieron en 750 cc de agua 61,2 g (1,53 moles) de hidróxido sódico. A la solución todavía caliente se añadieron 50,0 g (0,217 moles) de 5-bromo-vainillina, preparada como en el Ejemplo 1, y 0,5

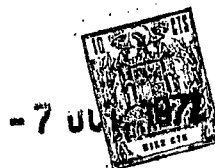


- g de cobre en polvo (General Chemical División, Allied Chemical Corporation). Se precipitó un sólido blanco. A continuación se sometió la mezcla reaccional a reflujo vigoroso, bajo N_2 y con agitación magnética. El color viró gradualmente del amarillo al verde y al verde oscuro y, al cabo de unas 6 horas, todo el material sólido quedó disuelto. Después de 27 horas de reflujo, se acidificó la mezcla reaccional con 113 cc de ácido clorhídrico concentrado (pH 2) y se extrajo continuamente con tolueno, a 85° y durante 47 horas, mientras se agitaba magnéticamente. El colector de tolueno contenía 450 cc de tolueno. El volumen total de tolueno en el sistema era de unos 1300 cc. Se desconectó, estando todavía caliente, el matraz que contenía el extracto toluénico caliente y se transfirió la solución de color pardo a un vaso para cristalización, de 1 litro, en un baño de hielo. Después de enfriar por 2 horas, se filtró el producto, se le lavó con unos 100 cc de tolueno helado y se secó a 70° hasta peso constante. Rendimiento: 30,4 g (83,3%) de placas de color pardo claro, con punto de fusión de $132,5-134,0^\circ$.

Ejemplo 3

Preparación de aldehído 3,4,5-trimetoxibenzoico

- En un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad, provisto de agitador magnético y condensador de reflujo, se depositaron 50 g (0,298 moles) de 5-hidroxivainillina, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, 500 cc de acetona, 91,0 g (0,716 moles) de sulfato de dimetilo, 100 g (0,806 moles) de $Na_2CO_3 \cdot H_2O$



- finamente molido y 10 cc de KOH al 10% en metanol. La mezcla heterogénea se agitó en reflujo vigoroso por 24 horas y después se reemplazó el condensador de reflujo por un condensador descendente. Se destiló el disolvente a unos 100° de temperatura del baño, hasta que hubo cesado la destilación. Al residuo sólido se añadieron 400 cc de agua y se agitó vigorosamente la mezcla heterogénea por 2 horas a la temperatura del ambiente y por 1 hora a 0-5°. Los cristales, de color pardo claro, se filtraron por succión, se lavaron con 3 x 150 cc de agua helada y se secaron al aire hasta peso constante. Rendimiento: 55,1 g (94%); punto de fusión, 72,5-74°. Después de destilación a 0,5 mm/130°, se obtuvo un rendimiento de 90% de aldehído 3,4,5-trimetoxibenzoico, de punto de fusión 73,5-75,0°; pureza en el cromatograma de fase de vapor, 99,3%.

= . =

REIVINDICACIONES

- Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. serial nº 238.629 del 27.3.72.

1. Un procedimiento para la preparación de aldehído 3,4,5-trimetoxibenzoico, caracterizado por ponerse en contacto 5-hidroxivainillina con un ligero exceso de sulfato de dimetilo y un carbonato de metal alcalino, en polvo, en un medio disolvente orgánico.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,



caracterizado en que el exceso de sulfato de dimetilo es de 15 a 25%.

5. 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que el carbonato de metal alcalino es el carbonato sódico.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el medio disolvente orgánico comprende acetona.

10. 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la temperatura de reacción es de unos 40°C a unos 120°C.

15. 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que la temperatura es la temperatura de reflujo del medio de reacción.

7. Un procedimiento para la preparación de aldehído 3,4,5-trimetoxibenzoico.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 Octubre 1972

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO