

438059

PATENTE DE INVENCION

Lo A 15 604-Sp.

COFC/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

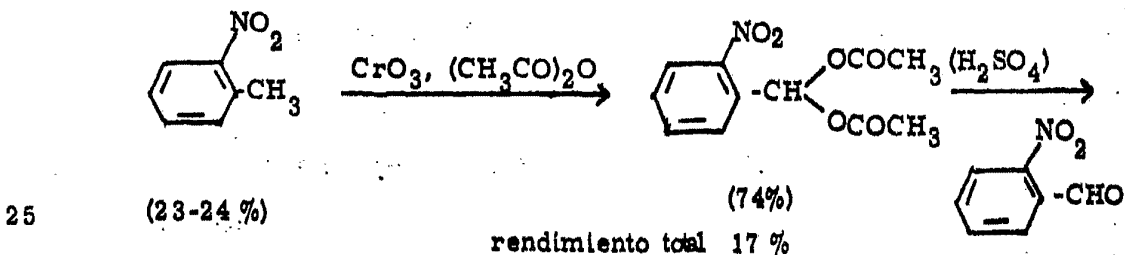
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-NITROBENZALDEHIDO

Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

1 La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento químicamente específico para la producción del 2-
nitrobenzaldehído que puede ser aplicado como producto interme-
dio para la producción de derivados farmacéuticamente eficaces de
5 4-nitrofenil-1,4-dihidropiridina.

Hasta ahora el 2-nitrobenzaldehído es obte-
nible en forma extremadamente difícil, en vista de que en este caso
falla la mayoría de los procedimientos clásicos de la síntesis de
aldehídos. Así, H. Cassebaum (J. pr. Chem. [4], 29, (1965),
10 (1)) informa: "Si bien el 2-nitrobenzaldehído ya es conocido desde
más de 80 años y temporalmente fué preparado para la producción de
sal de índigo T hasta técnicamente, hasta hoy día falta en la literatu-
ra una producción ventajosa de esta sustancia a menudo requeri-
da. En (L. F. y M. Fieser, Organische Chemie, segunda edición,
15 Verlag Chemie (1968), página 1004 (2)) se describe el 2-nitrobenzal-
dehído como " un producto de partida muy útil para síntesis que por
la mayoría de los procedimientos es difícilmente obtenible".

La oxidación de 2-nitrotolueno en anhídrido
acético con ácido crómico recomendado en Organic Syntheses Coll.,
20 tomo III, página 641, (3), da rendimientos muy bajos



1 y tiene las desventajas de grandes volúmenes de reacción y de pro-
ductos secundarios untuosos a modo de alquitrán malamente sepa-
rables.

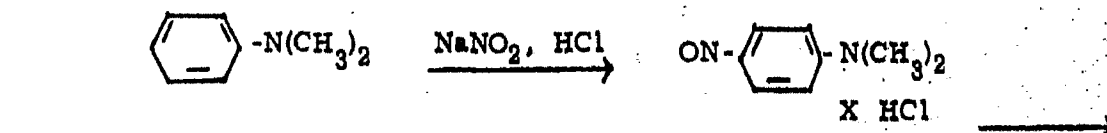
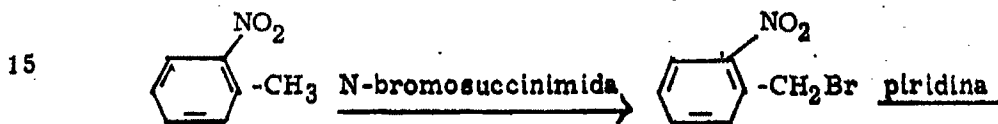
5 "Muchos métodos para la producción de 2-
nitrobenzaldehído emplean, como material de partida, cloruro de
2-nitrobencilo o bromuro de 2-nitrobencilo, pero justamente éstos
son difícilmente obtenibles" (Literatura (1)). En la literatura no se
encuentra ninguna prescripción útil con indicaciones según las cuales
uno pueda trabajar satisfactoriamente. Así, el 2-nitrotolueno reac-
10 ciona con cloro en presencia de yodó solamente en recipientes de
vidrio de transparencia por luz ultravioleta a formar cloruro de 2-
nitrobencil con un rendimiento de tan solo un 15 %.

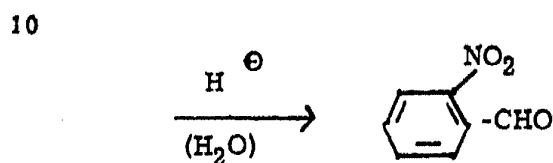
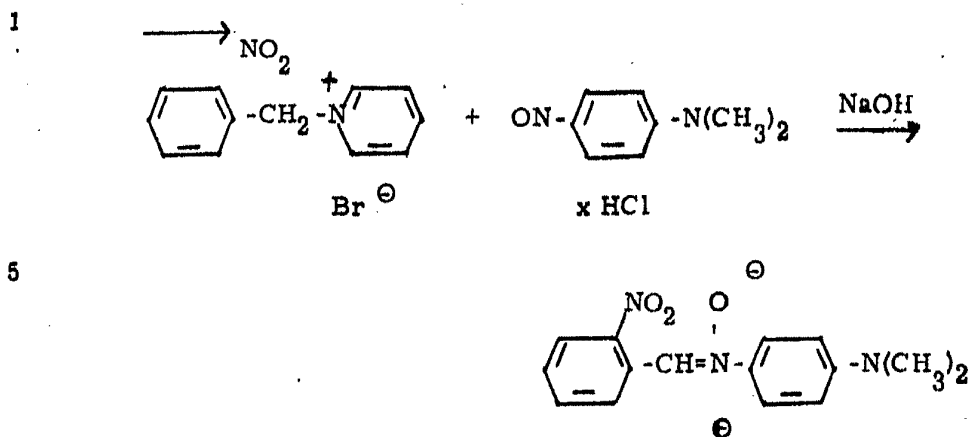
El cloruro de 2-nitrobencilideno que es toda-
via substancialmente más apropiado para la producción del 2-nitro-
15 benzaldehído no puede ser obtenido de ninguna manera por cloración
directa de 2-nitrotolueno y hasta ahora es preparado tan solo a par-
tir del mismo aldehído con pentacloruro de fósforo (Kliegl, Ber.
dtsch. chem. Ges. 40, 4939 (1907) (4)).

El 2-nitrotolueno puede hacerse reaccionar
20 con bromo radicalico (bromo en luz ultravioleta o N-bromosuccini-
mida) a formar bromuro de 2-nitrobencilo con un rendimiento de
45 a 60 % (H. Cassebaum, Z. Chem. 1969, 340 (5) y Organic
Syntheses, tomo 46, 81 (1966) (6)). Esos métodos, sin embargo,
tecnicamente pueden ser aprovechados tan solo malamente. Ni
25 bajo estas condiciones drásticas no se observó una dihalogenación.

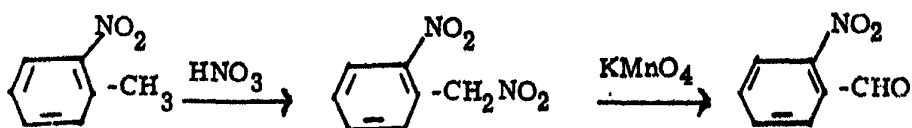
1 El bromuro de 2-nitrobencilideno fué obtenido
por reacción de ácido 2-nitrofenilpiroracémico con una solución de
hipobromito sódico con un rendimiento de 33% (A. Reissert, Ber.
dtsh. chem. Ges. 30, 1030 (1897) (7). Además del bajo rendimien-
5 to (que según un ensayo de verificación hecho por la solicitante era
manifiestamente más bajo todavía), ese método tiene la desventaja
de un grán volumen de reacción.

El bromuro de 2-nitrobencilo puede ser trans-
formado en 2-nitrobenzaldehido mediante una reacción de Kröhke,
10 en la cual, sin embargo, ha de aplicarse la N-bromosuccinimida
cara y en la cual encuentra aplicación la 4-nitrosodimetilanilina
cancerógena (6). Además, ese procedimiento de Kröhke tiene mu-
chas etapas de reacción, como lo demuestra el siguiente esquema:





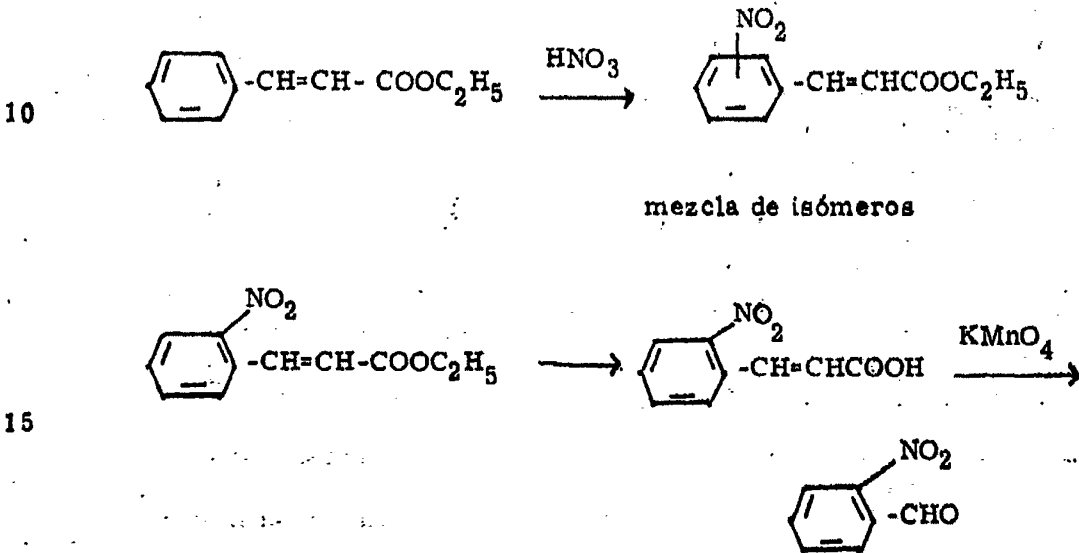
15 Es conocida también de la literatura la nitración de cadena lateral de 2-nitrotolueno y subsiguiente oxidación del 2-nitrofenilnitrometano con permanganato de potasio (1).



Según ese procedimiento, sin embargo, a partir de 1000 g de 2-nitrotolueno, pueden obtenerse tan solo 134 g (= 10 % de la teoría) de 2-nitrofenilnitrometano, razón por la cual tampoco esa reacción es interesante desde el punto de vista técnico.

Un método ulterior (J. Chem. Soc. [Londres])

1 1950, 204 (8)) comprende la nitración de éster etílico de ácido ciná-
mico; en la cual se forma una mezcla de isómeros tan solo difi-
cilmente separable de los ésteres etílicos de los ácidos 2- y 4-
nitrocinámicos. Después de una saponificación formadora del ácido
5 nitrocinámico y después de una separación de isómeros, una oxida-
ción con permanganato de potasio conduce entonces al aldehído, co-
mo puede apreciarse del siguiente esquema de fórmulas:



15

nitrobenzaldehídos.

20

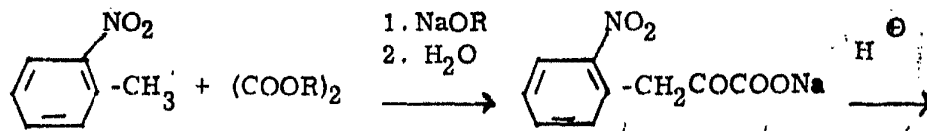
Además de la separación costosa de los isó-
meros y del bajo rendimiento implicado en ella, a la aplicación de
esa síntesis de 2-nitrobenzaldehído se opone todavía el gran volu-
men de reacción.

25

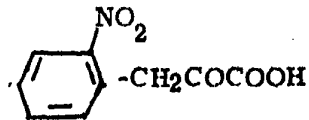
Como pertinente al estado de la técnica puede
considerarse además la reacción de 2-nitrotolueno con diésteres de
ácido oxálico bajo catálisis con un alcoholato a formar ésteres de

1 ácido 2-nitrofenilpiroracémico (6,8). Sus sales de enolato son
hidrolizadas con agua a formar las sales alcalinas de ácido 2-
nitrofenilpiroracémico, de las cuales puede obtenerse entonces con
ácidos minerales el ácido 2-nitrofenilpiroracémico libre.

5



10

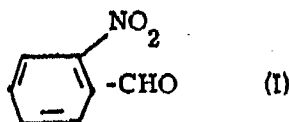


15

La pluralidad de los precitados caminos hasta
ahora tomados para obtener el 2-nitrobenzaldehido sintéticamente
muy valioso y particularmente sus malos rëndimientos y resultados
muestran claramente que hasta ahora no se dió a conocer ningún pro-
cedimiento satisfactorio y técnicamente útil para la producción del 2-
nitrobenzaldehido de múltiples aplicaciones.

20

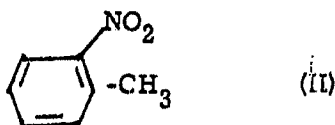
Se ha encontrado que se obtiene el 2-nitro-
benzaldehido de la fórmula (I)



si 2-nitrotolueno de la fórmula (II)

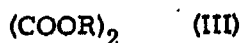
25

1



se hace reaccionar con diésteres de ácido oxálico de la fórmula (III)

5

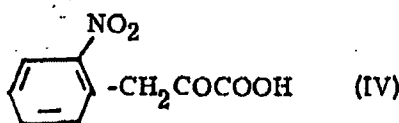


en la cual

R representa un miembro del grupo consistente en aralquilo y alquilo de bajo peso molecular,

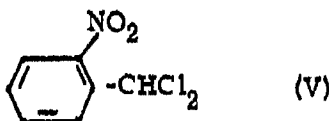
10

en forma en sí conocida a formar la sal alcalina del ácido 2-nitrofenilpiroracémico de la fórmula (IV)



15

y éste sin aislamiento se hace reaccionar con una solución acuosa de hipoclorito de álcali a formar el cloruro de 2-nitrobenzaldehído de la fórmula (V)



20

y éste, después de la eliminación del disolvente por destilación, se hidroliza en presencia de agua a temperaturas de 20 a 150°C.

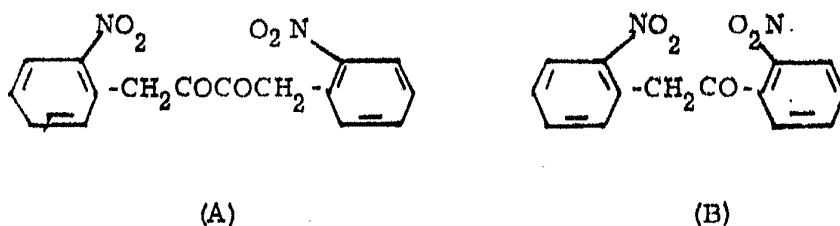
25

Ha de considerarse pronunciadamente sorprendente el hecho de que el 2-nitrobenzaldehído es obtenido por el procedimiento según la invención con rendimientos tan buenos y de una pureza tan elevada, en vista de que, desde el punto de vista del

1 estado de la técnica, tenía que contarse con que la dihalogenación
de 2-nitrotolueno no ocurriera y a lo sumo ocurriera con rendi-
mientos muy malos.

Lo mismo es pronuncladamente sorprenden-
5 te el hecho de que, en la reacción de ácido 2-nitrofenilpiroracémico
con hipoclorito sódico, se iba a obtener el cloruro de 2-nitrobenci-
lideno con rendimientos tan elevados, en vista de que Reissert
(Ber. dtsh. Chem. Ges. 30, 1030 (1897), en la reacción de ácido
2-nitrofenilpiroracémico con cloruro de cal químicamente equivalen-
10 te, pudo aislar solamente una substancia sódida del P. f. = 160°C,
a la cual adjudicó la estructura de una dinitro dibencildicetona (A).
Cuarenta años más tarde pudo aclararse la estructura de este compues-
to; se trataba de la dinitrodesoxibenzoína (B) (compárese: P. Ruggli,
A. Dinger, Helv. Chim. Acta 22, 908 (1939)).

15



20

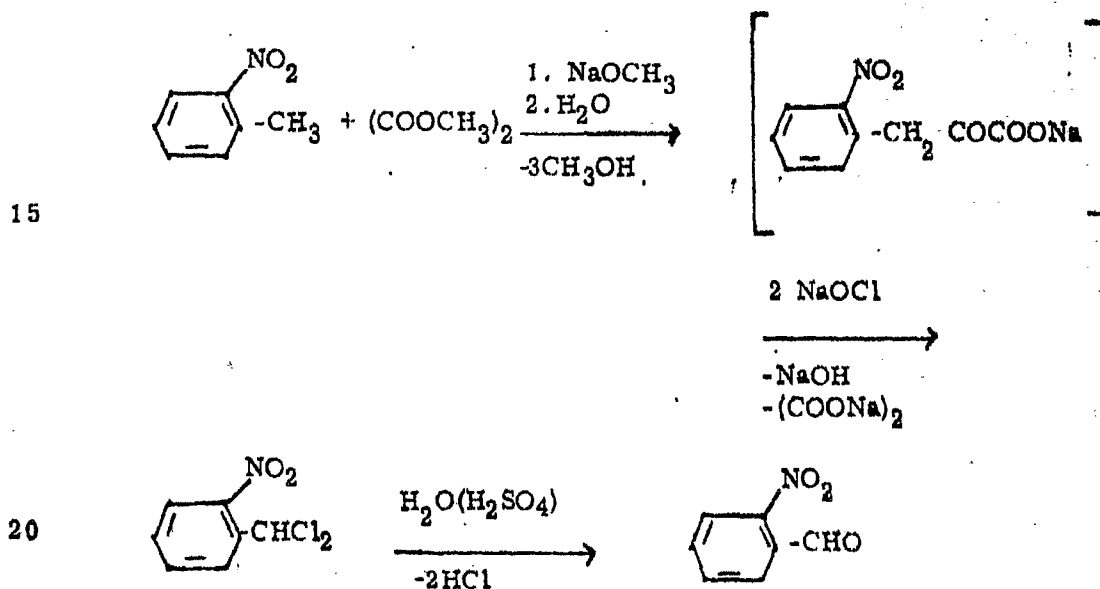
La formación del compuesto (B) no es observa-
da en la reacción según el invento.

25

El procedimiento según la invención presenta
una serie de ventajas. Así, los compuestos 2-nitrotolueno y diéster
de ácido oxálico empleados como productos de partida, son obteni-
bles cómodamente y en cantidad suficiente. El producto final se forma

1 en la hidrólisis con un rendimiento elevado y de gran pureza. Las
etapas intermedias de la reacción (IV y V), sin ser aislados, pueden
hacerse reaccionar ulteriormente, de modo que el procedimiento es
realizable de una manera técnicamente fácil. Un 60 % del diéster de
5 ácido oxálico aplicado vuelven a presentarse, en la etapa de reacción
de hipoclorito (IV → V), en forma de oxalato dialcalino que sin difi-
cultad puede ser retransformado en el éster.

Si, como sustancias de partida, se emplean
2-nitrotolueno, éster dimetílico de ácido oxálico y metilato de sodio,
10 el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente
esquema de fórmulas



Los productos de partida aplicables según la
invención son conocidos o pueden ser preparados según métodos co-
nocidos.

25

El término "sal alcalina" significa sal de litio,

1 sodio o potasio, particularmente sodio o potasio.

En la fórmula III, R representa preferible-
mente alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente meti-
lo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, ter-butilo, pentilo y hexilo,
5 o también bencilo.

La reacción de hipoclorito (etapa parcial (IV)
→(V)) puede ser llevada a cabo en solución acuosa y el cloruro de
2-nitrobencilideno (V) puede ser obtenido por extracción con un di-
10 solvente inmiscible con agua; preferiblemente, sin embargo, se
trabaja directamente en un sistema de dos fases (p. ej. tolueno/agua)
y se obtiene el cloruro de 2-nitrobencilideno por separación de la
fase orgánica y por su elaboración por destilación.

La hidrólisis del cloruro de 2-nitrobencilideno
15 puede ser efectuada también en un medio alcalino, pero preferiblemen-
te se hidroliza en un medio ácido. Como ácidos pueden encontrar
ácidos acuosos orgánicos o inorgánicos; de preferencia, se trabaja
con ácido sulfúrico (50 a 98 % en peso de H_2SO_4 , preferiblemente
85 a 95 % en peso de H_2SO_4). La reacción es llevada a cabo a tempe-
20 raturas de 20 a 150°C, preferiblemente de 60 a 80°C.

En la realización de la reacción según el in-
vento de IV→V, por 1 mol de sal alcalina de ácido 2-nitrofenil-
piroracémico se aplican preferiblemente 2 a 3,5 moles de hipoclorito
de álcali, pudiendo ser la temperatura de entre -5° y + 50°C, prefe-
25 riblemente de entre 0° y 20°C.

1 Las reacciones pueden ser llevadas a cabo a la presión normal, pero también a una presión elevada. De preferencia se trabaja a presiones entre 1 y 2 atmósferas, particularmente para la etapa de reacción de la hidrólisis (V→I).

5 Para la purificación del 2-nitrobenzaldehído hasta contenidos de > 99 %, es recomendable una subsiguiente purificación con una solución de bisulfito de sodio.

El 2-nitrobenzaldehído, entre otros fines, es empleado como producto intermedio para la preparación de productos farmacéuticos hipotensivos dilatadores de los vasos coronarios y periféricos (compárese: Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 1.670.827). Así, p.ej. en su reacción con compuestos β-dicarbonílicos y aminas, se forman 1,4-dihidropiridinas farmacológicamente eficaces.

15 El procedimiento según la invención ahora se describe en base a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1.

a) Cloruro de 2-nitrobenzilideno (a partir de 2-nitrotolueno).

20 Se disuelven 144 g (2,67 moles) de metilato de sodio en 570 ml de etanol y a 35°C se agrega una mezcla consistente en 365 g (2,5 moles) de éster dietílico de ácido oxálico y 395 g (2,88 moles) de 2-nitrotolueno. Subsiguientemente se calienta brevemente con reflujo, se enfría hasta 65°C, primeramente se agregan 75 ml de agua fría, entonces, después de la adición de otros 640 ml
25 de agua (60°C), se calienta durante 90 minutos a la temperatura de

1 ebullición con reflujo. Acto seguido, se realiza una destilación con
vapor de agua hasta que dejan de destilarse dos fases. El nitrotolue-
no del destilado de vapor de agua es separado y recuperado por des-
tilación.

5 El destilado residual de vapor de agua es com-
pletado con agua hasta un volumen de 3,3 litros y en el mismo se di-
suelven 150 g de sosa. Esta solución es instilada a 10°C en una mezcla
de 1700 ml de una solución acuosa de hipoclorito de sodio (150 g de
NaClO/litro) y de 60 g de hidróxido de sodio en 1500 ml de agua
10 y 1200 ml de tolueno. Entonces se agita durante una hora a + 10°C
y se separa por filtración a succión la sustancia sólida (oxalato
de sodio). En el filtrado se separa la fase de tolueno. Se concentra
la fase de tolueno en el vacío. Se obtienen 279,5 g de cloruro de 2-
nitrobencilideno, P.e. 12mm = 140°C. Rendimiento: 70 % de la teo-
15 ría, calculado sobre el 2-nitrotolueno reaccionado.

b) Análogamente, partiéndose de 230 g de etilato de potasio, 365 g
de éster dietílico de ácido oxálico y 395 g de 2-nitrotolueno, se obtu-
vieron 301 g de cloruro de 2-nitrobencilideno (82,5 %), recuperán-
dose 149 g de 2-nitrotolueno. Rendimiento: 82,5 % de la teoría.

20

Ejemplo 2.

Cloruro de 2-nitrobencilideno (a partir de ácido 2-nitrofenilpiro-
racémico)

En una mezcla de lejía de sosa cáustica,
de solución de hipoclorito de sodio (162 g de NaClO/litro) y de
25 1,35 litros de tolueno, se instila lentamente a + 10°C una solución

1 de 358 g (1,715 moles) de ácido 2-nitrofenilpiroracémico (P. f. =
115°C) y sosa en agua. Se agita durante una hora a + 10°C y por
filtración a succión se separa la substancia sólida (oxalato de sodio).
En el filtrado se separa la fase de tolueno. Se lava el residuo de fil-
5 tración con 1,35 litros de tolueno y con esto vuelve a extraerse la
fase acuosa. Las fases de tolueno reunidas son secadas con sulfato
de sodio anhidro y concentradas en vacío. Se obtienen 294,5 g
(83,5% de la teoría) de cloruro de 2-nitrobencilideno.

Ejemplo 2a.

10 Cloruro de 2-nitrobencilideno (preparación continua a partir de ácido
2-nitrofenilpiroracémico)

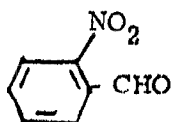
El volumen agitado de los dos matraces de agitación
con rebosadero era en total de 1,05 litros. Por hora se instilaron 1692 ml
de una solución acuosa de sal sódica de ácido 2-nitrofenilpiroracémico
15 (preparada de 163 g de ácido 2-nitrofenilpiroracémico), 1692 ml de solu-
ción de hipoclorito de sodio (80 g de NaClO/litro), así como 716 ml
de tolueno (en total 4,0 litros; por consiguiente, el tiempo de perma-
nencia era de 15,7 minutos. Por refrigeración se mantuvo la tempe-
ratura en los dos matraces a + 10°C. Una vez iniciado el servicio con-
20 tínuo, por hora se recogen en un recipiente colector 4 litros de la mez-
cla de reacción saliente y se los elaboran.

Elaboración: recoger por succión, separar las
fases, extraer la fase acuosa con tolueno; secar las fases de tolueno
reunidas con sulfato de sodio y concentrar en el evaporador rotativo,
25 últimamente durante una hora a 80°C.

1 Al cabo de 4 horas de operación continua, de
16 litros de volumen aplicado fueron reobtenidos 15,85 litros. La
elaboración dió 500,0 g = 77,8 % de la teoría de cloruro de 2-nitro-
bencilideno.

5 Ejemplo 3.

2-nitrobenzaldehido.



10 Se calientan a 70°C 492,5 g (2,39 moles) de
cloruro de 2-nitrobencilideno en 2 kg de ácido sulfúrico acuoso (90 %
en peso de H₂SO₄). Se agita hasta la terminación del desarrollo de
ácido clorhídrico gaseoso y entonces se vierte sobre hielo desmenu-
zado. Subsiguientemente se agita con 1300 ml de tolueno durante 30
15 minutos, por filtración a succión se separa el material no disuelto
y en el filtrado se separa la fase de tolueno. Se reextrae la fase acuosa
con tolueno. Las fases de tolueno son agitadas dos veces con solu-
ción acuosa al 20 % de bisulfito de sodio. La solución de bisulfito es
ajustada con lejía de sosa cáustica al valor pH de 12,5 y es extraída
20 con tolueno. La fase de tolueno es secada con sulfato de sodio y con-
entrada por evaporación en vacío. Al cabo de una hora a 80°C quedan
como residuo 277,5 g (77 % de la teoría) de 2-nitrobenzaldehido alta-
mente puro que al enfriarse se solidifican de inmediato al estado cris-
talino. P.f. = 42-43°C. -

1

N O T A

5

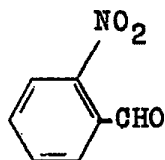
10

15

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el nº P 24 15 062.7 de 28 de marzo de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-NITROBENZALDEHIDO, caracterizándose por lo siguiente:

20

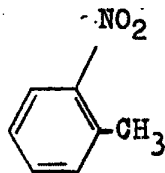
1.- Procedimiento para preparar 2-nitrobenzaldehido, de fórmula



(I)

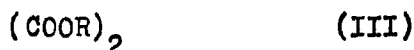
caracterizado porque 2-nitrotolueno de fórmula II

25

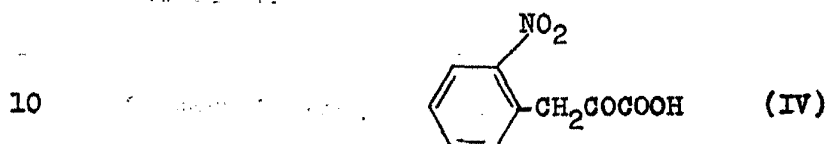


(II)

1 se hace reaccionar con diésteres de ácido oxálico de fórmula
(III)

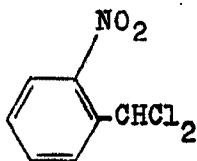


5 en la cual R representa un miembro del grupo consistente
en aralquilo y alquilo de bajo peso molecular, para formar
la sal alcalina del ácido 2-nitrofenilpiroracémico de fórmula
(IV)



y éste, sin aislamiento, se hace reaccionar con una solución acuosa de hipoclorito de metal alcalino para formar el cloruro de 2-nitrobencilideno de fórmula (V)

15



y éste, después de la eliminación del disolvente por destilación, se hidroliza en presencia de agua a temperaturas de 20 a 150°C.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción se aplican ésteres dialquílicos de ácido oxálico.

25 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales alcalinas del ácido 2-nitrofenilpiroracémico de fórmula IV, sin aisla-

1 miento, se hacen reaccionar directamente con una solu-
ción acuosa de hipoclorito de sodio para formar cloruro
de 2-nitrobencilideno y éste se hidroliza con ácido sul-
fúrico acuoso a 20-150°C.

5 4.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1, caracterizado porque ácido 2-nitrofenilpiroracémico
se hace reaccionar en solución alcalina acuosa con hipo-
clorito de sodio acuoso para formar cloruro de 2-nitro-
bencilideno.

10 5.- Procedimiento según la reivindicación
4, caracterizado porque se trabaja en forma continua.

6.- Procedimiento para preparar 2-ni-
trobenzaldehído, tal y como queda sustancialmente descri-
to en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 18 hojas escri-
tas a máquina por una sola cara. 26 MAR. 1975

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

A. GOMEZ AGUIRRE Y CAÑA
P. p. Firmado: L. Gola Fernández

