

436060

PATENTE DE INVENCION

=====  
Le A 15 605-Sp.  
=====

La Cl. *Cofc.*

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-NITROBENZALDEHIDO

=====

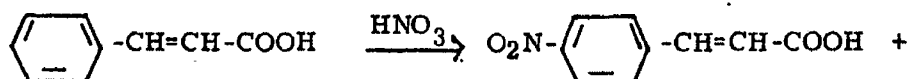
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

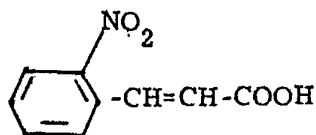
1 La presente invención se refiere a un nuevo  
procedimiento químicamente específico para la producción del 2-  
nitrobenzaldehido que, como producto intermedio, puede ser apli-  
cado para la producción de derivados farmacéuticamente eficaces  
5 de 4-(2'-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina.

En libros de enseñanza se describe el 2-  
nitrobenzaldehido como compuesto difícilmente obtenible (compáre-  
se: L.F. y M. Fieser, Organische Chemie, Verlag Chemie,  
Weinheim (1968), página 1004). Como vía de síntesis, se recomien-  
10 da la nitración de ácido cinámico o de sus ésteres (compárese:  
J. Chem. Soc. (Londres) 1950, 204), disgregación de la mezcla  
de isómeros de ácidos 4- y 2-nitrocinámicos y subsiguiente oxida-  
ción del ácido 2-nitrocinámico con permanganato de potasio según  
el siguiente esquema de fórmulas

15

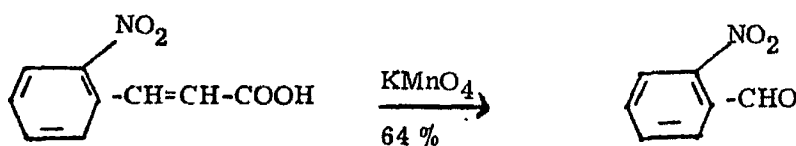


20



(mezcla de isómeros)

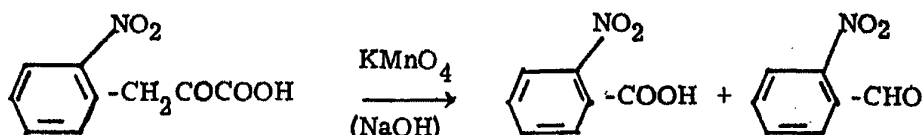
25



1 En vista de que, sin embargo, en la disgrega-  
ción costosa de los isómeros puede aislarse a lo sumo un 40 % de  
ácido 2-nitrocínámico, el rendimiento total de ese procedimiento  
con aproximadamente un 25 % no es satisfactorio. Además, en ese  
5 procedimiento, el rendimiento de un 64 % en la etapa de oxidación es  
realizable tan solo en soluciones muy diluidas ( 5g por 1000 ml),

La disgregación molesta de los isómeros pue-  
de ser evitada, según otro procedimiento, por aplicación del ácido  
2-nitrofenilpiroracémico que es fácilmente obtenible por conden-  
10 sación de 2-nitrotolueno y diésteres del ácido oxálico (compárese:  
A. Reissert, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1031 (1897)).

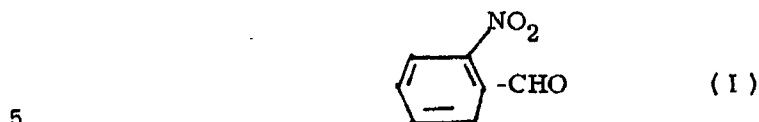
Reissert hizo actuar permanganato de potasio  
en solución diluida sobre ácido 2-nitrofenilpiroracémico, pero siem-  
pre obtuvo el ácido 2-nitrobenzóico como producto principal y al la-  
15 do de éste a lo sumo un 33 % de 2-nitrobenzaldehido:



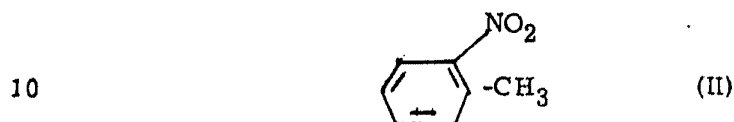
20 Reissert escribió: " Pero de ninguna manera  
se logró obtener el aldehido como producto principal"

Tambien el ácido fenilpiroracémico no subs-  
tituido pudo ser transformado en benzaldehido tan solo con un rendi-  
miento al 14 % (compárese: Liebigs Ann. Chem. 462, 138, 146).

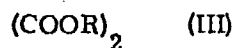
1 Se ha encontrado que se obtiene el 2-nitroben-  
zaldehido de la fórmula I



de alta pureza y con buenos rendimientos, si 2-nitrotolueno de la  
fórmula II



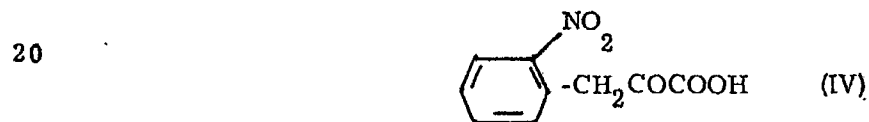
se hace reaccionar con diésteres de ácido oxálico de la fórmula III



15 en la cual

R representa un miembro del grupo consistente en aralquilo y al-  
quilo de bajo peso molecular,

en forma en sí conocida a formar la sal alcalina del ácido 2-nitro-  
fenilpiroracémico de la fórmula IV



25 y éste, eventualmente despues del aislamiento, en solución alcali-  
na acuosa a temperaturas entre -10° y + 50°C se oxida con permangana-  
to de potasio y subsiguientemente se acidifica la mezcla de reacción.

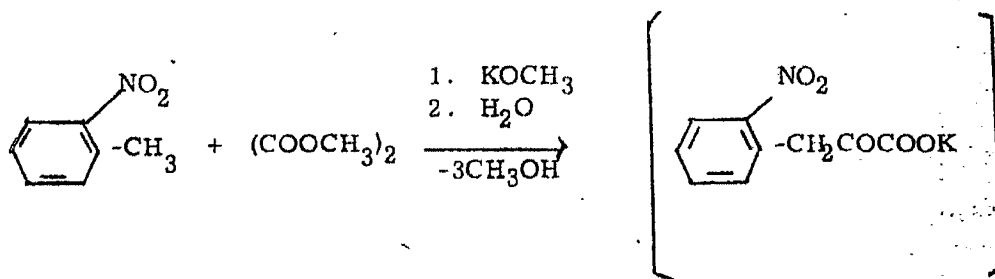
1 Ha de considerarse pronunciadamente sorprenden-  
dente el hecho de que se obtiene el 2-nitrobenzaldehido según el  
procedimiento de la invención con un rendimiento tan bueno, en  
vista de que según el estado de la técnica tenía que contarse con la  
5 formación del ácido 2-nitrobenzónico como producto principal.

El procedimiento según la invención muestra una serie de ventajas. Así, los productos de partida, a saber, 2-nitrotolueno y diésteres de ácido oxálico, pueden ser obtenidos cómodamente y económicamente. La sal alcalina del ácido 2-nitrofenilpiroracémico formada en la reacción como producto intermedio no ha de ser aislada, de modo que técnicamente el procedimiento puede ser realizado fácilmente. Por acidificación de la mezcla de reacción resultante, después de la última etapa de oxidación (IV → I) se forma ácido oxálico que reduce el óxido de manganeso tetravalente precipitado voluminoso a sales solubles de manganeso bivalente y que como tal es oxidado a formar dióxido de carbono gaseoso. Así se evitan los problemas de filtración y adsorción producidos de otra manera por pirolusita. En el procedimiento según la invención, el permanganato de potasio puede ser agregado en forma sólida, con el resultado de que el rendimiento en cuanto al volumen puede ser mejorado decisivamente en comparación con el estado de la técnica.

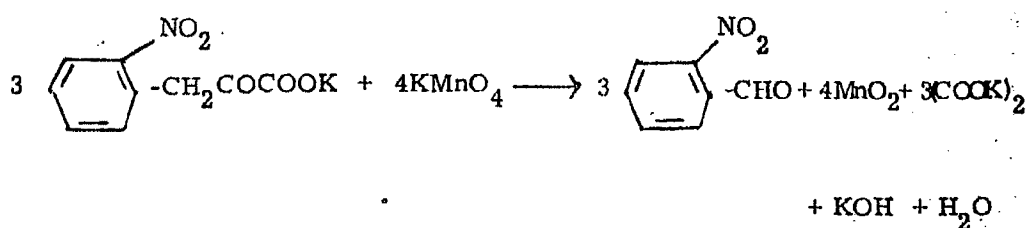
20 Si, como sustancias de partida, se emplean 2-nitrotolueno, éster metílico de ácido oxálico y metilato de potasio, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

25

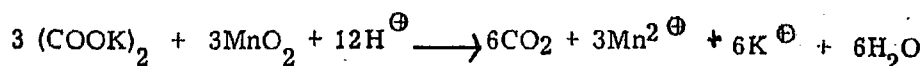
1



5



10



La oxidación con permanganato de potasio

(etapa parcial IV  $\longrightarrow$  I)

15

puede ser realizada en solución acuosa y el 2-nitrobenzaldehido puede ser obtenido por extracción. De preferencia, sin embargo, se trabaja inmediatamente con un disolvente adicional inmiscible con agua (sistema de dos fases).

20

El término "sal alcalina" significa preferiblemente sal sódica o potásica. En la fórmula III  $(\text{COOR})_2$ , R representa preferiblemente alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, pentilo y hexilo, o también bencilo.

25

La acidificación de la solución de reacción es

1 efectuada preferiblemente con ácido sulfúrico, en vista de que p. ej.  
ácido clorhídrico entra con óxido de manganeso tetravalente en reac-  
ciones químicas (formación de cloro gaseoso venenoso).

5 La reacción de IV  $\rightarrow$  I es llevada a cabo a tem-  
peraturas entre  $-10^{\circ}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-2^{\circ}$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ .

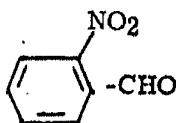
El 2-nitrobenzaldehido, entre otros fines, es  
empleado como producto intermedio para la producción de productos  
farmacéuticos eficaces como dilatadores de los vasos coronarios, par-  
ticularmente para la preparación de 1,4-dihidropiridinas (compárese:  
10 Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 1.670.827).

El procedimiento según la invención ahora se  
describe detalladamente en base a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

2-nitrobenzaldehido

15



20

Se disuelven 383 g (7,1 moles) de metilato de  
sodio en etanol y se agregan 985 g (6,75 moles) de éster dietílico de  
ácido oxálico y 925 g (6,75 moles) de 2-nitrotolueno. Se calienta du-  
rante 30 minutos con reflujo, se deja enfriar, primeramente se agre-  
gan cuidadosamente 300 ml de agua helada y entonces, después del  
decrecimiento de la reacción exotérmica, 1600 ml de agua. Después  
de un calentamiento ulterior durante otros 90 minutos con reflujo, se  
destila con vapor de agua hasta que dejan de ser destiladas dos fases.

25

1 Del destilado se separa la fase orgánica, de la cual se recuperan 310 g  
de 2-nitrotolueno. La fase acuosa de residuo del destilado es filtrada,  
mezclada con 600 g de sosa (anhidra) y 2000 ml de tolueno y es enfria-  
da hasta + 3°C. Dentro de 70 minutos se agregan 650 g de permangana-  
5 to de potasio sólido y se mantiene la temperatura de reacción entre  
+ 2° y + 6°C. Se agita durante 45 minutos a + 5°C, luego se calienta  
a 40°C y subsiguientemente se instila ácido sulfúrico al 50 % (desarrollo  
de gas). Se mantiene la reacción exotérmica por refrigeración a  
35-40°C. Entonces por filtración a succión se separa el material no  
10 disuelto y se separa en el filtrado la fase de tolueno. El residuo de  
filtración es lavado con tolueno caliente, las fases de tolueno reunidas  
son agitadas con una solución de sosa al 15 % y con agua y entonces  
son secadas con sulfato de sodio. Por concentración en vacío se obtiene  
el 2-nitrobenzaldehído como aceite viscoso que, al enfriarse, se cris-  
15 taliza de inmediato. P. f. = 40-41°C.  
Rendimiento: 272 g (40,3 % de la teoría, calculado sobre 2-nitrotolueno  
reaccionado).

#### Ejemplo 2

2-nitrobenzaldehído (a partir de ácido 2-nitrofenilpiroracémico).

20 En 500 ml de una solución acuosa de sosa se in-  
troducen 50 g (0,24 moles) de ácido 2-nitrofenilpiroracémico del P. f. =  
115°C hasta formarse una solución clara. Después de la adición de 350ml  
de tolueno, se enfria hasta 0°C y entonces se agregan en porciones 40g  
de permanganato de potasio a la temperatura de 0 a 3°C. A esta tempe-  
25 ratura, transcurrida una hora, se instilan 95ml de ácido sulfúrico al

1 50 % y no se deja subir la temperatura hasta encima de  
30°C. Por filtración a succión se recoge la mezcla de  
reacción y en el filtrado se separa la fase de tolueno.  
El residuo de filtración es lavado con tolueno y las  
5 fases de tolueno reunidas son extraídas con una solución  
de sosa al 15 % y con agua. Subsiguientemente se seca la  
fase de tolueno con sulfato de sodio y se la concentra  
en vacío. Como residuo quedan 19,7 g (54,7 % de la teo-  
ría) de 2-nitrobenzaldehído que, al enfriarse, se crista-  
lizan. P.f. = 41°C.  
10

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza  
del invento, así como la manera de realizarse en la prác-  
tica, debe hacerse constar que las disposiciones ante-  
riormente indicadas son susceptibles de modificaciones de  
15 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 15 061.6 de 28 de marzo de 1.974; acogiéndose por  
20 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: PRO-  
CEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-NITROBENZALDEHIDO, caracteri-  
zándose por lo siguiente:  
25

1 1.- Procedimiento para preparar 2-nitrobenzaldehido, caracterizado porque 2-nitrotolueno se hace reaccionar con diésteres de ácido oxálico de fórmula



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-nitropiroracémico y ésta se oxida, directamente o después de su aislamiento, con permanganato de potasio, en solución alcalina, a temperaturas de -10° a + 50°C.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal alcalina del ácido 2-nitrofenilpiroracémico se oxida con permanganato de potasio sólido, en solución alcalina, a temperaturas entre -2° y + 30°C, y se acidifica la solución de reacción con ácido sulfúrico para la separación del 2-nitrobenzaldehido.

20 3.- Procedimiento para preparar 2-nitrobenzaldehido, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 MAR. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

4. GUMEZ AGUERO Y ROBAY  
p. p. Firmado: L. Gaita Fernández

