

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>446436</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			27-3-76		

P.- 62.313

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		21816A/75	28-3-75		Italia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61M		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA CARBONILACION DE SUBSTRATOS ORGANICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	MONTEDISON S.p.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Foro Buonaparte 31, Milan, Italia.

72	INVENTOR (ES)
	Giorgio Bottaccio, Gian Paolo Chiusoli, Enzo Alneri, Marcello Marchi y Giulio Lana.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE STABURU MARQUEZ

LEF/



La presente invención se refiere a un procedimiento para la carboxilación de substratos orgánicos. Más particularmente esta invención se refiere a un procedimiento para la carboxilación de substratos orgánicos que contienen átomos de hidrógeno activo, mediante reacción con fenatos alcalinos y  $\text{CO}_2$ , en medios orgánicos aprotados particulares que tienen acción disolvente.

Los productos obtenidos con ello ofrecen posibilidades de aplicación importantes.

En particular, además de como intermedios valiosos para síntesis orgánicas, encuentran un uso particular en los campos de cosméticos, de los disolventes para acetato y nitrato de celulosa, de resinas, lacas, tintas, barnices (ácido benzoil-acético), de ácido cítrico (ácido beta-ceto-acético), etc.

Es conocido carboxilar con  $\text{CO}_2$  substratos orgánicos que tienen átomos de hidrógeno activo, retrocediendo al empleo de fenatos alcalinos en un disolvente dipolar (N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, glimes, etc.).

Sin embargo, la reacción anteriormente citada tiene el inconveniente de necesitar la recuperación del disolvente dipolar, mediante operaciones técnicamente laboriosas. Además, desde el punto de vista económico, el uso de un disolvente dipolar implica un desembolso con-



siderable.

Es conocido el llevar a cabo la misma carboxilación en medios hidrocarbonados orgánicos en suspensión, o también en éteres alcohólicos, nitrilos, anisol, etc, según la experiencia de la firma solicitante, en presencia de fenatos que contienen preferiblemente en al menos una posición orto un grupo de impedimento estérico, tal como, por ejemplo, el grupo terc-butilo.

Pero también este método muestra desventajas en relación con los rendimientos y conversiones, que no son totalmente satisfactorios desde el punto de vista de la aplicación industrial.

Se ha encontrado ahora que la carboxilación puede ser llevada a cabo con mucho mejores conversiones del substrato en comparación con las de la técnica anterior, operando en disolventes apróticos adecuados, o bien oxigenados o nitrogenados o que contienen, posiblemente, otro heteroátomo.

Se ha encontrado que las mejoras se consiguen usando disolventes que tienen una proporción atómica entre C y O comprendida entre 1:1 y 5:1 y, respectivamente, entre C y N comprendida entre 3:1 y 10:1.

El máximo número de átomos de C en la molécula del disolvente asciende a 10.

Los disolventes oxigenados en consideración



pertenecen al grupo de ésteres lineales y cíclicos (por ejemplo acetato de etilo, carbonato de propileno), de ésteres cíclicos (por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano, tetrahidropirano) o de las sulfonas cíclicas (sulfolano).

5 Los disolventes nitrogenados pertenecen a la clase de aminas terciarias tanto de estructura abierta (por ejemplo trietilamina) como de estructura cíclica saturada (N-metilmorfolina) y estructura heterocíclica (alcohol-piridinas tales como: picolinas, o 2-metil-5-etilpiridina).

10 El objeto de esta invención es, por tanto, proporcionar un método sencillo y conveniente desde el punto de vista económico, para la carboxilación de substratos orgánicos que contienen hidrógeno activo, mediante reacción con fenatos alcalinos y  $\text{CO}_2$ , y que está des-  
15 provisto de los inconvenientes descritos en la técnica anterior.

Este y otros objetos, todavía, que serán apreciados con mayor claridad por los expertos en la técnica, mediante la descripción que figura seguidamente,  
20 se consiguen conforme a esta invención mediante un procedimiento para la carboxilación de substratos orgánicos que contienen por lo menos un átomo de hidrógeno activo, por reacción con fenatos alcalinos y dióxido de carbono en un medio orgánico, caracterizado porque la reacción  
25 se lleva a cabo en presencia de fenatos alcalinos simples

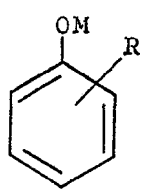


o fenatos alcalinos sustituidos, en al menos un medio apró-  
tido, al menos parcialmente disolvente del fenato, esco-  
gido entre: éteres cíclicos, ésteres, aminas terciarias  
alifáticas, cicloalifáticas y heterocíclicas, y las sul-  
fonas cíclicas, a temperaturas comprendidas entre 40° y  
5 60°C.

En principio, tales disolventes se caracte-  
rizan por una solubilidad buena, o por lo menos mediana-  
mente buena, para el fenato usado.

10 Tales disolventes pueden ser éteres cíclic-  
cos, preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, tetrahi-  
dropirano; ésteres, preferiblemente acetato de etilo y  
carbonato de propileno; aminas terciarias alifáticas, pre-  
feriblemente trietilamina, aminas terciarias cicloalifá-  
15 ticas, preferiblemente N-metil-morfolina, aminas tercia-  
rias heterocíclicas, preferiblemente picolinas, lutidinas  
y 2-metil-5-piridina, o sulfonas cíclicas, preferiblemen-  
te sulfolano.

Para la carboxilación los fenatos alcalinos  
20 (Li, Na, K, etc.) son, adecuadamente, o bien simples o  
sustituidos, de fórmula general:



25  
9.2.76

en la que "R" es hidrógeno, un grupo alcohol y/o alcoxi,  
lineal o ramificado, con 1 a 20 átomos de carbono, o un  
grupo fenilo. Pueden encontrarse presentes varios grupos  
R diferentes de H e iguales o diferentes unos de otros,  
5 hasta agotar las posiciones libres en el fenol; M es un  
metal alcalino.

Se obtienen mejores resultados en el orden  
dado mediante el uso de fenatos simples, de fenatos susti  
tuidos (cresolatos) o con impedimento estérico (orto- y/o  
10 meta- terc-butyl-fenatos y cresolatos, o dodecilfenatos),  
hasta el 2,6-di-terc-butyl-para-cresolato.

La sal alcalina del fenato (Li, Na, K), en  
el caso de disolventes que forman con agua una mezcla azeo  
trópica y que son inmiscibles con ella, tales como, por  
15 ejemplo, metil-piridina, pueden ser preparados in situ  
mediante el fenol y el hidróxido alcalino acuoso, corres  
pondientes, eliminando el  $H_2O$  como una mezcla azeotrópi  
ca con un exceso del propio disolvente. En los otros ca  
sos se prepara separadamente, todavía por medio de méto  
20 dos azeotrópicos, por ejemplo, por medio de tolueno, y  
después se añade al disolvente de carboxilación en estado  
seco. Estas son sustancialmente, técnicas conocidas.

Los substratos orgánicos que pueden carbo  
xilarse comprenden todos los compuestos que contienen por  
25 lo menos un átomo de hidrógeno activo, por ejemplo: ceto

27 MAR 1976

nas, ésteres, nitroparafinas, o nitrilos, tales como acetofenona, acetona, fenilacetoneitrilo, nitrometano, fenilacetato de metilo, etc.

5 La reacción se lleva a cabo según condiciones paramétricas que son sustancialmente convencionales.

Más particularmente se usan, de preferencia, de 1 a 4 moles de fenato alcalino por mol de sustrato orgánico.

10 Usando una proporción de 1:1 entre el fenato y el sustrato que ha de ser carboxilado, y operando a temperatura ambiente, las conversiones son menos altas, aun cuando la selectividad, no obstante, permanece todavía alta por cuanto el sustrato es recuperado en su mayor parte.

15 Se consiguen mejores conversiones aumentando la proporción antes citada y/o la temperatura.

20 En efecto, un aspecto particular de esta técnica de carboxilación es la operación a una temperatura próxima a 50°C. Bajo tales condiciones, a presión atmosférica, la reacción de Kolbe (inserción del grupo carboxilo en el núcleo de fenato) al contrario de lo que sucede con disolventes apróticos dipolares, se reduce a un mínimo en el caso de fenato no sustituido y de los cresolatos (menos de 1% con respecto al fenato usado) y es prácticamente anulada con o-terc-butyl-p-cresolato que

25

9.2.76



todavía muestra una posición orto disponible.

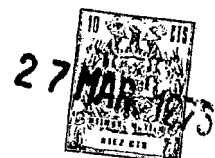
La reacción puede ser efectuada, según los casos, a una temperatura comprendida entre 40° y 60°C, pero preferiblemente a unos 50°C.

5                   Según una forma típica de realización, la reacción se lleva a cabo del siguiente modo.

10                   A la solución de fenato en el disolvente, saturado previamente con dióxido de carbono, con agitación, a unos 50°C, se adiciona el sustrato que ha de ser carboxilado, en una proporción que varía entre 1 y 4 moles de fenato por mol de sustrato pre-establecido. La mezcla se mantiene en agitación a la temperatura indicada, en una atmósfera de CO<sub>2</sub> hasta que la reacción es completa.

15                   Los productos se aislan después y purifican según técnicas conocidas. Por ejemplo, en el caso del uso de acetona, bajo agitación vigorosa, se añade una cantidad de H<sub>2</sub>O equimolar con respecto al fenato empleado. Las sales alcalinas de los ácidos acetoacético y 3-cetoglutárico producidos, junto con el bicarbonato sódico procedente del exceso de fenato, precipitan en forma cristalina que se filtra y lava con facilidad.

20                   Por tanto, el ácido puede ser liberado a partir de la sal por medio de técnicas conocidas, por ejemplo, mediante acidificación con un ácido mineral, seguido de extracción con éter etílico.



5 En el caso de los otros substratos, la mezcla de reacción se diluye con un volumen igual de H<sub>2</sub>O, en presencia de CO<sub>2</sub>, después se extraen con éter el fenol, el disolvente y el substrato que no ha reaccionado, mientras que la fase acuosa se acidifica y se recoge el ácido por extracción adicional con éter.

El procedimiento, debido a las condiciones suaves de operación, muestra ventajas específicas que pueden resumirse así:

10 a) con respecto al uso de los hidrocarburos empleados como medios de reacción en la técnica anterior:

- conversiones y selectividad mucho más altas;
- mayores solubilidades de las sustancias reaccionantes y, por tanto, volúmenes de reacción más bajos;
- 15 - ausencia de subproductos de condensación del substrato (por ejemplo: óxido de mesitilo en el caso de acetona);
- posibilidad de usar fenatos de menor costo en comparación con los impedidos.

20 b) Con respecto al uso de disolventes apróticos dipolares:

- conversiones y selectividad superiores;
- mayor estabilidad del disolvente, lo que permite su recuperación mediante operaciones técnicamente menos engorrosas;
- en general un coste inferior de los disolventes;
- 25 - una menor formación o, en conjunto, una ausencia de sub-





5 A la solución de fenato sódico en el disolvente elegido y saturado previamente con dióxido de carbono, con agitación a la temperatura preestablecida, se añadió el substrato que había de carboxilarse, en las proporciones establecidas; esta mezcla de reacción se agitó entonces en una atmósfera de dióxido de carbono hasta completar la reacción. En este punto, en el caso de la acetona, se añadió bajo vigorosa agitación una cantidad de  $H_2O$  equimolar con respecto al fenato de partida.

10 Las sales sódicas de los ácidos acetoacético y 3-ceto-glutárico producidos, junto con el bicarbonato sódico procedente del exceso de fenato, precipitan en forma cristalina y después se filtran y se lavan con un disolvente (benceno, éter de petróleo o cloroformo).

15 El ácido se libera después a partir de la sal por medio de técnicas conocidas, por acidificación con ácido sulfúrico diluido, seguida de extracción con éter etílico.

20 En el caso de los otros substratos la mezcla de reacción se diluyó con un volumen igual de  $H_2O$  en presencia de  $CO_2$ , y el fenol, el disolvente y el substrato sin reaccionar fueron extraídos después con éter, la fase acuosa se acidificó y el ácido se recuperó mediante extracción adicional con éter.

25 Los ejemplos han sido recopilados en la Tabla que figura a continuación.

TABLA

Nº	Substrato	Disolvente	Fenol (sal sódica)	Temp °C	Propor- ción molar/ fenato/ substrato	Con- cen- tra- ción de fenato	Tiem- po en horas	% molar de con- versión en ácido bixílico	% molar de con- versión en ácido monocar- boxílico	% molar de con- versión en ácido
1	Acetofenona	THF	2-tercbutilfenol	25	1:1	2N	3			46
2	Acetofenona	THF	2-tercbutilfenol	25	4:1	2N	3			92
3	Acetofenona	THF	2-tercbutilfenol	50	1:1	2N	3			47,6
4	Acetofenona	THF	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			97
5	Acetofenona	THF	Fenol	25	1:1	2N	3			23,2
6	Acetofenona	THF	Fenol	25	4:1	2N	3			32
7	Acetofenona	THF	Fenol	50	1:1	2N	3			30,5
8	Acetofenona	THF	Fenol	50	4:1	2N	3			89
9	Acetofenona	THF	m-cresol	50	1:1	2N	3			35,9
10	Acetofenona	THF	O-hidroxianisol	50	4:1	2N	3			12
11	Acetofenona	Carbonato de propileno	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			83
12	Acetofenona	trietilamina	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			94,5



TABLA (continuación)

Nº	Substrato	Disolvente	Fenol (sal sódica)	Temp °C	Propor- ción molar fena- to/subs- trato	Con- cen- tra- ción de fena- to	Tiem- po ho- ras	% molar de con- versión en ácido boxílico	% molar de con- versión en ácido monocar- boxílico	% molar de con- versión en ácido
13	Acetofenona	N-metilmorfolina	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			84
14	Acetofenona	sulfolano	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			91
15	Acetona	THF	2-tercbutilfenol	25	4:1	2N	3	46	31,8	
16	Acetona	THF	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	83,7	16,3	
17	(°) Acetona	THF	fenol	50	4:1	2N	3	47,9	10,2	
18	Acetona	THF	2-tercbutil p.cre sol	50	4:1	2N	3	86,7	13	
19	Acetona	Dioxano	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	78	10	
20	Acetona	Acetato de etilo	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	77,6	18	
21	Acetona	Acetato de etilo	2-tercbutil p.cre sol	50	4:1	2N	3	79,8	14,9	
22	Acetona	β-piccolina	fenol	50	4:1	2N	3	76,4	14,7	
23	Acetona	β-piccolina	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	85,5	14,2	
24	Acetona	β-piccolina	metacresol	50	4:1	2N	3	66	13,7	

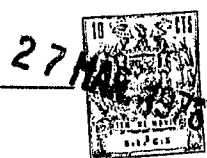


TABLA (continuación)

Nº	Substrato	Disolvente	Fenol (sal sódica)	Temp °C	Pro- por- ción molar fenol to/ subs- trato	Con- cen- tración de fenol	Tiem- po ho- ras	% molar de con- versión en ácido boxílico	% molar de con- versión en ácido monocar- boxílico	% molar de con- versión en ácido
25	(°) Acetona	MEP	fenol	50	4:1	2N	3	60,5	13,7	
26	Acetona	MEP	orto-cresol	50	4:1	2N	3	69	19,4	
27	Acetona	MEP	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	83,8	15,4	
28	Acetona	MEP	2-tercbutil-p-cresol	50	4:1	2N	3	82,2	17,6	
29	Acetona	MEP	m-cresol	50	4:1	2N	3	65,5	15,0	
30	Acetona	MEP	p-cresol	50	4:1	2N	3	62,5	14,9	
31	Fenilacetoniitrilo	THF	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			99
32	Fenilacetoniitrilo	THF	fenol	50	4:1	2N	3			42,9
33	Fenilacetato de me- tilo	THF	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3			66,5
34	Fenilacetato de me- tilo	THF	fenol	50	4:1	2N	3			21,4

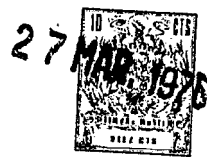


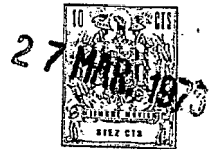
TABLA (continuación)

Nº	Substrato	Disolvente	Fenol (sal sódica)	Temp °C	Pro- por- ción molar fena- to/ subs- trato	Con- cen- tra- ción de fena- to	Tiem- po ho- ras	% molar de con- versión en áci- do bicar- boxílico	% molar de con- versión en ácido monocar- boxílico	% molar de con- versión en ácido
35	Nitrometano	THF	2-tercbutil-p-cresol	50	4:1	2N	3			52
36	Acetona	acetónitrilo	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	27,4	3,8	
37	Acetona	nitrobenceno	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	30,1	4,2	
38	Acetona	éter diisopro- pílico	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	32,9	4,6	
39	Acetona	anisol	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	26	3,6	
40	Acetona	Eter difenil- ílico	2-tercbutilfenol	50	4:1	2N	3	21,9	3,1	

(°) 17 = Acido salicílico/fenol 0,004%

(°) 25 = Acido salicílico/fenol 0,15%





### REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la carboxilación de substratos orgánicos que contienen por lo menos un átomo de hidrógeno activo, por reacción con  $\text{CO}_2$  y fenatos alcalinos en un medio orgánico, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de fenatos alcalinos, simples o sustituidos, en al menos un medio aprótido, al menos en parte disolvente del fenato, escogido entre éteres cíclicos, ésteres, aminas terciarias alifáticas, cicloalifáticas o heterocíclicas, y sulfonas cíclicas, a una temperatura comprendida entre 40° y 60°C aproximadamente.

15

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio disolvente se escoge, preferiblemente, entre tetrahidrofurano, dioxano y tetrahidropirano.

25

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación

9.2.76

- 16 -

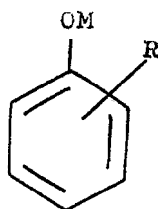
27 MAR 1976

ción 1ª, caracterizado porque el medio disolvente se escoge preferiblemente entre acetato de etilo y carbonato de propileno.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio disolvente se escoge preferiblemente entre trietilamina, N-metilmorfolina, picolinas, lutidinas y 2-metil-5-etil-piridina.

10 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el medio disolvente es, preferiblemente, sulfolano.

15 6ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el fenato alcalino se escoge entre las sales de Li, Na y K de los fenoles de fórmula general:



20

25 en la que "R" ocupa una o todas las posiciones libres del anillo de fenol y es hidrógeno y/o un grupo alcohol y/o un grupo alcoxi, lineal o ramificado, hasta de 20 átomos de carbono, y/o un grupo fenilo, y donde M es el metal

9.2.76





27 MAR 1976

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

Madrid,

P.A.

27 MAR. 1976

5

FIDELIO DE LA...  
Por Poder *[Signature]*

10

15

20

25

9.2.76

J.E.P.

*[Signature]*