

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>463965</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

Case 1-10785/-

**PATENTE DE INVENCION**

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	14096/76		9 Noviembre 1976		Suiza

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TOLUENICOS SUBSTITUIDOS"

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY AG

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	BASILEA (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Franz Marti Dr. Tibor Somlo Dr. Jacques Gosteli

73	TITULAR (ES)
	CIBA-GEIGY AG

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

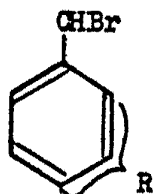
DESCRIPCIÓN

Sabido es que los benzal- o bencil-haluros que contienen en posición orto y/o para un sustituyente atractor de electrones resultan extraordinariamente difíciles de obtener. La halogenación de las cadenas laterales, y particularmente las bromaciones de cadenas laterales de los alquilaromáticos con bromo elemental, exige en parte temperaturas altas, que dada la escasa estabilidad térmica de los bromuros de aralquilo resultan perjudiciales. Los compuestos de sustitución difícil, como por ejemplo los nitrotoluenos, se hacen reaccionar en el tubo de bolas o en el frasco de presión, a 100-160° C (Houben-Weyl, volumen 5/4, páginas 334-337).

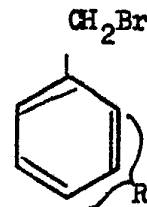
También las bromaciones, descritas recientemente en las patentes de la República Democrática Alemana 74.279 y 82.463, de cadenas laterales del o-nitrotolueno en una mezcla de tetracloruro de carbono y agua con empleo de bromo elemental y radiación ultravioleta conducen únicamente al bromuro de o-nitrobencilo con rendimiento de 45 a 55 %. Proseguir la bromación no ha demostrado ser ventajoso. El procedimiento descrito en la patente de la República Democrática Alemana n° 118.609 da en una bromación de o-nitrotolueno en tetracloruro de carbono con irradiación mediante luz visible o luz ultravioleta o empleo de peróxido

como catalizador un rendimiento algo mejor, pero tampoco por este procedimiento descrito se ha podido obtener un benzal bromuro ni una bromación completa del o-nitrotolueno como material de partida para el bencil bromuro.

5. El invento que aquí se expone se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de benzal bromuros que contienen en posición orto y/o para un sustituyente atractor de electrones o sus mezclas con los bencil bromuros respectivos, de las fórmulas generales Ia y Ib
- 10.



(Ia)



(Ib)

15.

en las que

R significa un sustituyente atractor de electrones que se halla en posición orto y/o para,

20.

por tratamiento de toluenos, correspondientemente sustituidos, con bromo elemental, bajo irradiación con luz visible en un sistema bifásico constituido por una fase acuosa y una fase orgánica, procedimiento que se caracteriza por efectuarse la reacción en presencia de una base.

25.

Sustituyentes R atractores de electrones son, por ejemplo, el grupo nitro, el grupo ciano o un

átomo de halógeno, como por ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor.

- Hasta ahora no se había empleado ninguna base durante la bromación, porque de acuerdo con Houben-Weyl se sabía que los bencil-/benzal-bromuros en solución acuosoalcalina se saponifican fácilmente, pasando a aldehídos, alcoholes y productos secundarios (reacción de Cannizzaro). Tanto más sorprendente es pues que en presencia de bases no se produzca ninguna saponificación, sino que se obtengan con buen rendimiento y pureza los productos bromados deseados.
- 5.
- 10.

En calidad de bases pueden emplearse bases metálicas, como por ejemplo bases de metales alcalinos o bases de metales alcalinotérreos, que presenten un ión de hidroxilo, de bicarbonato o de carbonato, o bien cambiadores de aniones en forma de iones de hidroxilo, como por ejemplo Dowex 2<sup>(R)</sup> (hidróxidos amónicos cuaternarios).

15.

Pueden emplearse en particular el hidróxido sódico o potásico, el bicarbonato sódico o potásico o el carbonato sódico o potásico. De manera análoga, pueden emplearse como bases los respectivos hieróxidos, bicarbonatos y carbonatos del calcio y del magnesio. La reacción se efectúa, cuando se emplea una base fácilmente soluble (por ejemplo, una base alcalina), preferentemente en un intervalo de pH de 7,5 a 11, a temperatura entre 30° y 90° C, de preferencia en presencia de una base orgánica a partir de un disolvente

20.

25.

- inerte que sea apolar en todo lo posible. Si la reacción se efectúa en presencia de una base difícilmente soluble (por ejemplo, un carbonato alcalinotérreo, como el carbonato cálcico), el índice de pH baja a
5. menos de 7,5, hasta 4 aproximadamente. En concepto de disolventes inertes y lo más apolares que sea posible pueden usarse en particular los hidrocarburos aromáticos halogenados, como los cloro- o bromo-bencenos, pero también los nitrobenenos; y asimismo el sulfuro de carbono o los alcanos halogenados, preferentemente el tetracloruro de carbono, el cloruro de metileno o el cloroformo.
- 10.
15. Cuando se emplea más del doble de la cantidad molar de bromo y se aumenta el tiempo de bromación, se origina predominantemente benzalbromuro. Pero si sólo se emplea alrededor de una vez y media la cantidad molar de bromo, se obtiene predominantemente una mezcla de benzalbromuro y bencilbromuro. Un ascenso de la gama de pH por encima del intervalo indicado de
20. 7,5 - 11 favorece, por desproporcionamiento, el incremento indeseado de bromato metálico a partir del hipobromito metálico que se origina. Como ya se ha dicho antes, la bromación se realiza con irradiación mediante luz visible, o sea en la gama de 3800 a 8000 Å. Como
25. fuentes de luz para el procedimiento de este invento son aptas las lámparas de wolframio, como por ejemplo las bombillas de incandescencia o los tubos fluorescentes, con los que pueden irradiarse desde fuera re-

- recipientes de vidrio, o bien se utilizan lámparas de sumersión para luz visible, las cuales pueden instalarse en recipientes de reacción metálicos. Para precaverse de las pérdidas de luz y de calor en los recipientes de vidrio es ventajosa la aplicación, por ejemplo, de un revestimiento periférico de lámina de aluminio para reflejar la luz. Con el fin de lograr mejor mixturación del sistema bifásico, resulta muy ventajoso el removimiento constante de la mezcla reaccional.
- 5.
- 10.

Respecto al estado citado de la técnica, o sea respecto a las patentes de la República Democrática Alemana n° 74.279, 82.463 y 118.609, resultan las ventajas siguientes:

- 15.
- 20.
- 25.
1. En la bromación en presencia de una base en un sistema bifásico constituido por una fase acuosa y una fase orgánica se origina, según la cantidad de bromo añadida y el tiempo, benzalbromuro o, en el caso de un sustituyente orto, una mezcla de benzalbromuro y el bencilbromuro respectivo, sin residuo de material de partida no reaccionado. Tampoco se origina en esta reacción ningún tribromuro.
  2. Según se varíen las condiciones de trabajo, con empleo del procedimiento descrito puede obtenerse un aumento del rendimiento de 10 a 30 % en tolueno reaccionado.
  3. Por la presencia de la base, no se desprende bromuro de hidrógeno, porque éste es neutralizado correspondientemente por la base presente con formación de sal.

4. Los bromuros que aparecen de las bases, preferentemente los bromuros metálicos (como por ejemplo los bromuros alcalinos o alcalinotérreos), se ofrecen en forma directamente reutilizable, pues por regeneración el bromo elemental puede ser recuperado de manera extraordinariamente sencilla.

10. Los benzal bromuros obtenidos por el procedimiento de este invento pueden emplearse como productos intermedios para la síntesis de los benzaldehídos respectivos. Además, la mezcla obtenible de bencil bromuros y benzal bromuros orto-substituidos puede en virtud de este invento ser transformada, con adición de un formiato de metal alcalino, en una mezcla constituida por el éster de ácido fórmico del alcohol bencílico respectivo y el benzaldehído respectivo. Esta mezcla, por hidrólisis y oxidación consecutiva con ácido nítrico acuoso, puede ser convertida homogéneamente en el benzaldehído correspondiente.

20. El o-nitrobenzalaldehído sintetizable a partir del o-nitrobenzal bromuro o de la mezcla del o-nitro-bencil- u o-nitrobenzal-bromuro es un producto intermedio valioso y puede utilizarse, por ejemplo, para la síntesis del indigo según A. v. Baeyer. El o-nitrobenzalaldehído obtenido halla también empleo como medio de diagnóstico en la Medicina, por ejemplo para la diabetes.

- El o-cianobencil- y/o el o-cianobenzal-  
bromuro pueden hallar empleo para la síntesis del  
o-cianobenzaldehído. El o-cianobenzaldehído se uti-  
liza como producto intermediario para la fabricación  
5. de productos farmacéuticos hipotensores eficaces  
como dilatadores de las coronarias y de la circulación  
periférica (véase la DOS 1.963.188) y como producto  
de partida para la fabricación de los ácidos o-ciano-  
cinámicos, importantes para las síntesis de productos  
10. farmacéuticos. El o-cianobenzaldehído se usa además  
como aditivo estabilizador para el metilcloroformo  
(véase la patente norteamericana 3.364.270) y como  
aditivo para las fibras que contienen alcohol poli-  
vinílico, con objeto de mejorar la elasticidad y la  
15. tingibilidad (véase la patente norteamericana n°  
3.071.429).

En los ejemplos que siguen, las partes  
significan partes en peso y las temperaturas están  
expresadas en grados centígrados.

20.

#### Ejemplo 1

25.

En un matraz de sulfonación de 1,5 litros  
se disuelven 68,5 g (0,5 moles) de o-nitrotolueno en  
660 cc de tetracloruro de carbono y se añaden 50 cc  
de agua. Agitando, se irradia el recipiente de reacción  
desde abajo con una lámpara de wolframio de 200 W, con  
lo cual se le calienta al mismo tiempo. Una vez alcan-  
zada la temperatura de reflujo (69°) de la mezcla aceo-

- trópica, se añade bromo elemental de tal modo que la solución llegue siempre justamente a decolorarse. Al mismo tiempo se mantiene constante el pH en 7,5 con lejía de sosa cáustica. Al cabo de 2 horas y 50 minutos se interrumpe la bromación, se separan las fases y se lava con agua la fase orgánica. Después de secar con sulfato sódico y evaporar, pueden aislarse 55 g de bromuro de o-nitrobencilo (51 %) y 72,3 g de bromuro de o-nitrobenzal (49 %). El consumo de bromo es de 107 % de la teoría, y el de NaOH, de 120 % aproximadamente de la teoría.

#### Ejemplo 2

- Se broman con en el Ejemplo 1, durante 15 horas, 68,5 g (0,5 moles) de o-nitrotolueno. Después de la elaboración final, se aíslan 145 g (98 %) de bromuro de o-nitrobenzal. El consumo de bromo es de 137 % del teórico, y el consumo de NaOH, de 170 % del teórico. La estructura queda confirmada por la espectroscopia NMR. El punto de fusión es de 46° y el contenido de bromo, determinado por análisis de masas, concuerda con la teoría.

#### Ejemplo 3

- Se disuelven en 400 cc de cloruro de metileno 68,5 g (0,5 moles) de o-nitrotolueno y se broman como en el Ejemplo 1 durante 6 horas y a 40°. El pH se

mantiene constante en 7,5 con solución acuosa de sosa al 20 %. Se aíslan 74,5 g de bromuro de o-nitrobencilo (69 %) y 45,7 g de bromuro de o-nitrobenzal (31 %). El consumo de bromo es de 170 % del teórico.

5.

Ejemplo 4

Se broman como en el Ejemplo 3, durante 20 horas y a 40°, 68,5 g (0,5 moles) de o-nitrotolueno. Se aíslan 144,5 g de bromuro de o-nitrobenzal (98 %). El consumo de bromo es de un 200 % de la teoría.

10.

Ejemplo 5

Se disuelven en 400 cc de tetracloruro de carbono 68,5 g (0,5 moles) de p-nitrotolueno y se broma durante una hora como en el Ejemplo 1. Se aíslan 10,3 g (15 %) de material de partida inalterado, 70,2 g de bromuro de p-nitrobencilo (65 %) y 29,5 g (20 %) de bromuro de p-nitrobenzal. El consumo de bromo es de 110 % de la teoría, y el consumo de NaOH, de 120 % de la teoría.

15.

Ejemplo 6

20.

Se broman durante 60 minutos 63,2 g (0,5 moles) de o-clorotolueno como en el Ejemplo 5. Se aíslan así 51,4 g de bromuro de o-clorobencilo (50 %) y 71,1 g de bromuro de o-clorobenzal (50 %). El consumo de bromo y de NaOH corresponde al teórico.

Ejemplo 7

5. Se broman como en el Ejemplo 5 durante 4 horas 63,2 g (0,5 moles) de o-clorotolueno. Se aíslan así 142,3 g de bromuro de o-clorobenzal (100 %). El consumo de bromo es de 108 % del teórico, y el consumo de NaOH, de 110 % del teórico.

Ejemplo 8

10. Se broman como en el Ejemplo 5 55,1 g (0,47 moles) de p-cianotolueno y se acaba la reacción durante 3 horas y 20 minutos. Se aíslan 5,5 g de material de partida inalterado (10 %), 70 g de bromuro de p-cianobencilo (76 %) y 18,1 g de bromuro de p-cianobenzal (14 %). El consumo de bromo asciende al 115 %, y el de NaOH al 130 %, respecto al teórico.

15.

Ejemplo 9

20. Se disuelven en 400 cc de tetracloruro de carbono 68,5 g de o-nitrotolueno, se añaden 100 cc de agua y 55 g de carbonato cálcico y se broman durante 4 horas de manera que la mezcla se decolore siempre justamente. Se obtienen 48,6 g (45 %) de bromuro de o-nitrobencilo y 81,1 g (55 %) de bromuro de o-nitrobenzal. El consumo de bromo asciende al 106 % del teórico.

Ejemplo 10

25. Se disuelven en 636 g (400 cc) de tetracloruro de carbono 58,5 g (0,5 moles) de o-cianotolueno, se calienta la solución hasta la temperatura de reflujo

- en presencia de 100 cc de agua y luego, mientras se irradia con una lámpara de sodio de alta presión, de 150 W, se bromo por adición de bromo procediendo de manera que éste siempre se consuma justamente. Al mismo tiempo se mantiene constante el pH en 7,8 por medio de solución al 20 % de hidróxido sódico. Después de añadir 184 g de bromo (115 % de la teoría) y de consumir 260 g de solución de hidróxido sódico al 20 %, se separa la fase orgánica y se extrae con tetracloruro de carbono la capa acuosa.
- 5.
- 10.

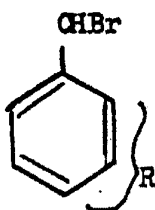
Se aíslan 135 g de bromuro de o-cianobenzal. con un contenido de 98 %.

-.-.-

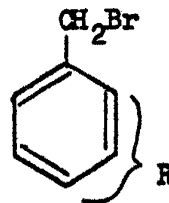
#### N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:
- 15.

1. Procedimiento para la preparación de compuestos toluénicos substituidos, esencialmente constituidos por benzal bromuros que contienen en posición orto y/o para un substituyente atractor de electrones, o de sus mezclas con los bencil bromuros respectivos, de las fórmulas generales Ia y Ib
- 20:



(Ia)



(Ib)

6

en las que

R significa un substituyente atractor de electrones que se halla en posición orto y/o para,

5. caracterizado porque en su realización, se conduce el tratamiento de toluenos, correspondientemente substituidos, con bromo elemental, bajo irradiación con luz visible, en un sistema bifásico constituido por una fase acuosa y una fase orgánica, efectuando la reacción en presencia de una base.
- 10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque preferentemente se efectúa la bromación en presencia de una base metálica, en especial de metal alcalino o de metal alcalinotérreo:

15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que selectivamente la bromación se realiza en presencia de un hidróxido soluble de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, con índice de pH superior a 7, particularmente un hidróxido soluble de sodio o de calcio, con índice de pH superior a 7:
- 20.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que también selectivamente la bromación se realiza en presencia de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, particularmente en presencia de carbonato sódico o carbonato cálcico.
- 25.

Ep

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que de un modo especial la bromación se efectúa en presencia de una base fácilmente soluble como las indicadas en las reivindicaciones 1 a 4, con una gama de pH de 7,5 a 11:

10. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que también especialmente la bromación se realiza en presencia de una base difícilmente soluble como las que se indican en las reivindicaciones 1 a 4, con índice de pH superior a 4:

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en su realización porque la bromación se efectúa a temperatura entre 30° y 90°C.

15. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en su realización porque la bromación se efectúa bajo la acción de una lámpara de wolframio como fuente de luz visible:

9. Procedimiento para la preparación de compuestos toluénicos sustituidos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Noviembre de 1977  
p.a.

JAJME ISERN  
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

26