



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

469726

ES	11	NUMERO	10	A1
		69726		
	22	FECHA DE PRESENTACION		
		11 MAYO 1978		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYC 69/78	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO BENZOICO Y DERIVADOS".		
71 SOLICITANTE (S)		
FARMA-LEPORI, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA, C/ Osló, nºs. 7 y 9		
72 INVENTOR (ES)		
D. JUAN JOSE ARTUS.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ANGEL LUIS DE LA HERRAN Y DE LAS POZAS.		

BAD ORIGINAL

La presente invención tiene por objeto un procedimiento mejorado para la obtención de ésteres metílicos del ácido benzoico y de algunos ácidos derivados del mismo, tales como los ácidos salicílico, p-acetamido salicílico y 3, 4, 5 trimetoxi benzoico.

El procedimiento en sí consiste en el tratamiento del ácido en cuestión en disolución acuosa en presencia de una base, con exceso de sulfato de dimetilo en un sistema que inicialmente forma dos fases líquidas: la fase acuosa en la que se han disuelto la base y el ácido, y la fase orgánica del sulfato de dimetilo.

La mejora introducida y objeto de la presente invención consiste en catalizar la reacción con una sal de amonio cuaternario.

El procedimiento conocido anteriormente, es decir, sin el empleo de sales de amonio cuaternario, tiene el inconveniente de que aún empleando excesos considerables de base y de sulfato de dimetilo, la reacción da malos rendimientos y por ello es de poca utilidad práctica. Esta falta de utilidad se refleja en el hecho de que la publicación Organic

Synthesis, obra fundamental de la química orgánica preparativa, no ha publicado en 50 años un solo ejemplo de metilación por este proceso.

El bajo rendimiento de este tipo de reacción se puede

- 5. atribuir a que en las condiciones de basicidad y temperatura en que se efectúa, se producen simultáneamente otras dos reacciones que se oponen a la obtención de buenos rendimientos. Estas reacciones son, por una parte, la hidrólisis competitiva del sulfato de dimetilo en el medio acuoso:
- 10.



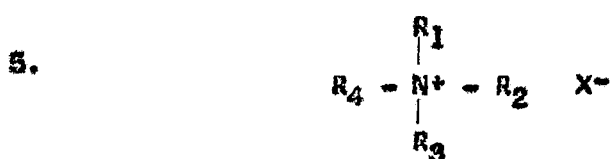
y por otra parte, la saponificación que destruye el éster ya formado.



- 15. Las investigaciones que han conducido a la presente invención han permitido constatar que la presencia de cantidades catalíticas de una sal de amonio cuaternario de las características que se describen más adelante aceleran la reacción de metilación pero no influyen sustancialmente en
- 20. las dos reacciones antes citadas, por lo que el éster se ob

tiene con un rendimiento muy alto, prácticamente cuantitativo en muchos casos.

Las sales de amonio cuaternario empleadas como catalizador se pueden representar por la fórmula general



donde X^- representa un ión halógeno, preferiblemente Cl^- y secundariamente Br^- , aunque otros grupos distintos de halógeno también son admisibles, como por ejemplo sulfato, bisulfato,

10. fato, fosfato u otro análogo, con sus correspondientes subíndices estequiométricos. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno un resto alquilo, lineal o ramificado, que pueden ser

iguales o distintos entre sí. El tamaño de los restos alquilo es crítico para la existencia de propiedades catalíticas ya que éstas varían gradualmente al variar la longitud de las cadenas R, habiéndose comprobado que el tamaño

15. óptimo está alrededor de ocho carbonos en cada cadena R, y disminuyendo paulatinamente al alejarnos en más o en menos de este valor. Las cadenas de menos de 4 carbonos son to-

20. talmente inefectivas. Los cuatro restos carbonados R con-

viene que sean de tamaño igual o parecido, aunque uno de ellos como máximo podrá ser un grupo metilo.

5. También se ha comprobado que el catalizador no necesita ser un producto puro formado por una especie molecular única sino que puede ser una mezcla de productos similares u homólogos. De hecho se han obtenido excelentes resultados con sales de amonio cuaternario de calidad técnica obtenidas con materias primas de origen biológico que son mezclas complejas de productos homólogos.

10. El procedimiento operativo consiste esencialmente en disolver el ácido a metilar en un exceso de disolución diluida de una base débil, por ejemplo, un bicarbonato alcalino. A la disolución se añade el catalizador en proporción de 0.5 a 10% molar respecto del ácido, aunque las concentraciones más frecuentes sean de 2 a 5% molar. A la mezcla fuertemente agitada se añade sulfato de dimetilo y se sigue agitando a temperatura ambiente durante varias horas hasta que un método analítico adecuado, por ejemplo, la cromatografía en capa fina revela la desaparición del ácido. El éster formado se separa de la mezcla de reacción por filtración a de-

15.

20.

contación y si se desea se purifica con los procedimientos normales de recristalización o destilación. En algunos casos puede ser ventajoso para la manipulación la adición de un solvente inmiscible con el agua, tal como cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, clorobenceno u otro, aunque en general ello no es estrictamente necesario.

Descrita convenientemente la naturaleza de la invención ésta se ilustra con los siguientes ejemplos, los cuales no deben considerarse como limitantes de la invención a las condiciones concretas detalladas, sino que aquella debe considerarse extendida a todas las variaciones de las condiciones de reacción que no afecten a la esencialidad del proceso.

EJEMPLOS

12) Se disuelven 252 grs. de bicarbonato sódico en 2'7 litros de agua y se añaden 138 grs. de ácido salicílico, 9 grs. de cloruro de metil trioctilamonio y finalmente se añaden 280 ml. de sulfato de dimetilo. Se agita vivamente durante una noche. La capa superior se decanta y si se desea se destila. P. ebullición: 115°C a 20 mm. La conversión a salicilato de metilo es cuantitativa.

22) Se disuelven 252 gra. de bicarbonato sódico en 2'7 litros de agua y se añaden 212 gra. de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, 9 gra. de cloruro de trioctilmetilamonio i finalmente 280 ml. de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita vivamente durante una noche. El sólido formado se filtra y si se desea se recristaliza en alcohol/agua. Pf 81'5-83°C. Conversión cuantitativa a 3, 4, 5 trimetoxibenzoato de metilo.

- - - - -

N O T A

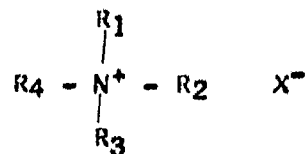
Hecha la descripción del presente invento se hace constar que lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las siguientes

5.

REIVINDICACIONES

- 19.- Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido benzoico y derivados, tales como los ácidos salicílico, p-acetamido salicílico y 3,4,5-trimetoxi benzoico, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido en cuestión en un sistema de dos fases formada una de ellas por una disolución acuosa de una base, preferiblemente un bicarbonato alcalino y la otra, por sulfato de dimetilo, con o sin la presencia de un disolvente inmiscible con el agua y en presencia de una sal de amonio cuaternario como catalizador.
15. 20.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque como ácidos se emplean el ácido benzoico, p-acetamido salicílico, salicílico y 3,4,5 trimetoxibenzoico.
20. 30.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque como sal de amonio cuater-

nario se emplea una sal de fórmula general,



donde X⁻ representa un ión haluro, preferiblemente Cl⁻ y se

5. cundariamente Br⁻ u otro ión como sulfato, bisulfato, fosfato u otro análogo, con los subíndices estequiométricos que les corresponde R₁, R₂, R₃, y R₄ representan cada uno un resto alquílico lineal o ramificado y que pueden ser iguales o distintos entre sí, que tengan entre 4 y 12 átomos de carbono y preferiblemente alrededor de 8, así como que los cuatro radicales tendrán un número igual o parecido de átomos de carbono, aunque uno solo de ellos podrá ser un grupo metilo y los restantes estarán de acuerdo con la conveniencia de tamaño antes descrita.
- 10.

15. 49.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 39, caracterizado porque como catalizador también pueden emplearse mezclas de distintas sales de amonio cuaternario.

59.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACI

20. DO BENZOICO Y DERIVADOS.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria
Descriptiva que consta de diez hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por una sola cara.

Madrid, a 11 MAYO 1978

EL AGENTE OFICIAL

A.L. DE LA HERMANA Y DE LAS POZAS
APODERADO

Fdo.: Guillermo Fernández