

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11	NUMERO	10 A1
20	21	476420	
22	23	FECHA DE PRESENTACION	
		20 DIC. 1978	

1979

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
16298/77	30 de diciembre de 1.977	Suiza.
3601/78-1	4 de abril de 1.978	Suiza.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	64 CLASIFICACION INTERNACIONAL	65 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07E	
66 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN O-FTALALDEHIDO, EN CASO DADO SUSTITUIDO.		
67 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.		
68 INVENTOR (ES)		
Dr. Jacques Gosteli.		
69 TITULAR (ES)		
70 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

Se han descrito desde hace tiempo en múltiples formas en la literatura procedimientos para la obtención de o-ftalaldehido.

5 Es de mencionar el procedimiento de oxidación de J. Thiele e E. Winter, A 311, 311, 360 (1900) que se desarrolla en varias etapas y que transcurre partiendo de o-xileno a través del tetraacetato del ftalaldehido. El método descrito por F. Weygand y D. Tietjen en B 84, 625 (1951) suministra el o-ftalaldehido produciéndose la N,N,N',Np-tetrametil-

10 o-ftalamida mediante hidruro de litio-aluminio como derivado de ácido carboxílico adecuado. Una reducción de la o-tetrametil-o-ftalamida solo se puede realizar bajo estricta exclusión de humedad por lo que se han de aceptar considerables dificultades en la técnica del procedimiento. Otro procedimiento según F. Weygand, K.G. Kinkel y D. Tietjen en B 83. 394 (1950)

15 parte del alcohol o-ftálico. La oxidación del alcohol se efectúa con dióxido de selenio formándose el éster del ácido selenioso como producto intermedio que solo mediante cuidadoso calentamiento sobre la llama abierta se puede transformar en el aldehido. Hasta la fecha era de interés la hidrólisis descrita por J. Thiele y O. Günther, A 347, 106 (1906) del $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo-o-xileno mediante oxalato potásico. Aquí demostró ser desventajoso el largo tiempo de reacción y la utilización imprescindible de una mezcla de disolventes de

20 alcohol y agua en cantidades en volumen relativamente grandes. También la hidrólisis del tetrabromo-o-xileno descrita por F. Weygand et al, B 80, 391 (1947) se puede considerar como un método interesante. Aquí, sin embargo, demuestra ser desventajoso el empleo del ácido sulfúrico fumante. La cantidad

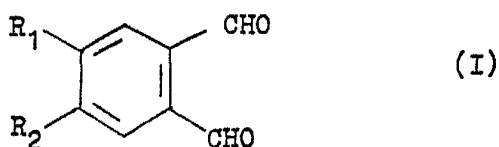
25 volumétricamente grande de solución acuosa ácido sulfúrica

30

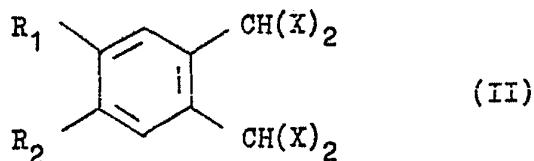
obtenida por el vertido sobre hielo se hace saturar con grandes cantidades de sal común y agitar con grandes cantidades en volúmen de éster acético. A pesar de que el o-ftalaldehido pertenece desde hace tiempo a las sustancias conocidas falta aún hoy dia una síntesis sencilla, es decir, una síntesis que se desarrolle empleando productos de partida y reactante económicos y que exija pocas etapas, para la obtención de este compuesto y que le suministre en buen rendimiento.

La invención se refiere a un procedimiento especialmente ventajoso para la obtención de o-ftalaldehidos, en caso dado sustituidos.

El procedimiento según la presente invención para la obtención de un o-ftalaldehido, en caso dado sustituido, de fórmula I



donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, significan alquilo inferior, hidróxi, halógeno, nitro, ciano o carboxi, consiste en hidrolizar un $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrahalógeno-o-xileno en caso dado sustituido, de fórmula II,



donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado y X significa un átomo de halógeno, con un carboxilato en medio acuoso

en presencia de un catalizador de transferencia de fases y una base inorgánica al o-ftalaldehído, en caso dado sustituido.

5 En caso de que R_1 y/o R_2 signifiquen alquilo inferior, entonces éstos pueden representar un resto alquilo inferior recto o ramificado, con 1-7 átomos de carbono, y son, preferentemente, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, además, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, isohexilo o n-heptilo.

10 En caso de que R_1 y R_2 signifiquen un átomo de halógeno, entonces entran en consideración como átomos de halógeno aquellos con el número atómico 35, tales como por ejemplo fluor, cloro o bromo. Como sustituyente X del compuesto de partida II, entra preferentemente en consideración el
15 cloro o bromo.

Bajo carboxilato se entiende la sal de un ácido carboxílico orgánico, entrándo como sales en consideración, en primer lugar, las sales metálicas, tales como de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, además las sales amónicas
20 de tales ácidos, especialmente de los correspondientes ácidos carboxílicos alifáticos, además también aromáticos, tales como de los ácidos alcanoinferior-carboxílicos, por ejemplo, del ácido fórmico, acético o propiónico, así como del ácido benzóico. Preferentemente se emplean alcanosatos inferiores de metal
25 alcalino, tales como de sodio o de potasio, además también alcanosatos inferiores de calcio con 1 hasta 3 átomos incluyendo los formiatos, especialmente los correspondientes formiatos y acetatos, y, en primer lugar, los formiatos o acetatos sódicos o potásicos.

30 Como catalizador de transferencia de fases se em-

plean preferentemente las sales del onium, especialmente las sales amónicas cuaternarias y las sales del fosfónio, por ejemplo, las sales tetraalquil-amónicas o bien -fosfónicas, especialmente los correspondientes haluros, tales como el cloruro o bromuro tetra-n-butilamónico o bien cloruro o bromuro tetra-n-butilfosfónico, cloruro o bromuro etiltriocetilfosfónico o las sales de aril-alquilo inferior-tri-alquilo inferior-amónio, especialmente los correspondientes haluros, por ejemplo, el cloruro benciltrietilamónico. En forma análoga se pueden emplear también las correspondientes sales de arsonio y sulfonio (E. V. Dehmlow, Ang. Chem. 89/8, 521-533).

Para la neutralización del ácido correspondiente al reactivo carboxilato, que se forma en la hidrólisis de los productos intermedios acilálicos, y para la aceleración de esta hidrólisis, se agrega una base. Generalmente se emplean bases inorgánicas tales como las correspondientes bases metálicas, por ejemplo, las bases de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, especialmente los hidróxidos correspondientes, hidrógenocarbonatos o, preferentemente, carbonatos, tales como hidróxido sódico o potásico o hidrógeno carbonato sódico o potásico y, preferentemente, carbonato potásico o, en primer lugar, carbonato sódico. En forma análoga se pueden emplear los correspondientes hidróxidos, hidrógenocarbonatos y carbonatos del calcio o magnesio, pudiendo en caso dado tener preferencia el carbonato de calcio como base de difícil solubilidad.

La reacción se realiza generalmente en un sistema bifásico que se compone de una fase acuosa y una fase orgánica formándose ésta última del $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrahalógeno-o-xileno, por ejemplo, del $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo- ó $\alpha, \alpha,$

α', α' - tetracloro-o-xileno. Las cantidades de los compuestos de carboxilato y de catalizador de transferencia de fases a emplear según la presente invención pueden variar considerablemente. A la mezcla de reacción se le agrega una base inorgánica para la neutralización del ácido que se forma, que transforma a éste de nuevo en el compuesto carboxilato. Teóricamente se podrían emplear cantidades catalíticas, es decir, cantidades inferiores a las equimolares, por ejemplo, desde aproximadamente un mol-% hasta aproximadamente 50 moles-% (referido al producto de partida) tanto del compuesto carboxilato como también del compuesto de transferencia de fases. Generalmente se agrega éste último en cantidades catalíticas, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mol-% hasta aproximadamente 30 moles-% (referido al producto de partida) pudiéndose emplear también cantidades equimolares o un exceso del catalizador de transferencia de fases. El compuesto carboxilato se emplea generalmente en cantidades aproximadamente equimolares, en caso dado en defecto y, preferentemente, en exceso. Preferentemente se agrega una base fácilmente soluble, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico en el transcurso de la reacción, generalmente en porciones. Si es necesario se enfria aquí la mezcla de reacción pasajeramente antes de agregar la base, por ejemplo, para evitar, al emplear un carbonato o hidrógenocarbonato, un rebose por espumación. Una base de difícil solubilidad se puede presentar, sin embargo, también desde un principio en la mezcla de reacción, por lo cual se emplea ésta también con preferencia, por ejemplo, carbonato de calcio.

La hidrólisis se realiza empleando una base fácilmente soluble, por ejemplo, una base de metal alcalino, prefe-

5 rentemente, por ejemplo, una base de metal alcalino, preferentemente en un margen pH desde aproximadamente 7,5 hasta aproximadamente 11 y en presencia de una base de difícil solubilidad, por ejemplo, de un carbonato alcalino-térreo, tal como por ejemplo carbonato de calcio, en un margen pH inferior a 7,5; el pH baja, según la solubilidad del carbonato alcalino-térreo empleado, hasta aproximadamente 4.

10 Como el $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo-o-xileno ó $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetracloro-o-xileno como producto de partida en estado fundido forma la fase orgánica del sistema bifásico se efectua la reacción preferentemente a una temperatura superior a los 60°C, por ejemplo, a una temperatura desde unos 65°C hasta unos 160°C, preferentemente desde 90°C hasta unos 140°C, además, bajo presión normal o presión más elevada, por ejemplo, en el tubo de bomba o en el autoclave y/o bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón,

15 Los $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo- ó $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetracloro-o-xilenos, en caso dado sustituidos, empleados como productos de partida, son conocidos y se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de o-xilenos con bromo elemental bajo irradiación con luz ultravioleta (Organic Syntheses, Coll. Vol. IV, páginas 807-808) o por tratamiento de o-xilenos con cloro elemental bajo irradiación con luz visible (Houben-Weyl, tomo 5/3, página 739).

25 En comparación con el actual estado de la técnica, es decir, en comparación con el procedimiento descrito por F. Weygand et al., B 80, 391 (1947) se efectua la hidrólisis sin el ácido sulfúrico fumante. La gran cantidad de solución acuosa, saturada con sal común, que aquí se obtiene se ha de 30 agitar también aquí con una cantidad volumétricamente grande

de éster acético como disolvente. Estas desventajas del procedimiento no se presentan en el procedimiento realizable según la presente invención.

5 El o-ftalaldehído o bien los o-ftalaldehídos en caso dado sustituidos obtenibles según la presente invención se emplean, por ejemplo, como reactivos para la determinación cualitativa y cuantitativa de amoníaco o también de aminas primarias (química de los péptidos). Las aminas secundarias no reaccionan con los o-ftalaldehídos.

10 En los ejemplos a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.-

Una suspensión compuesta de 10,0 g de $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo-o-xileno (23,7 mmoles), 9,7 g de acetato sódico (118 mmoles), 1,74 g de bromuro tetrabutílamónico (5,4 mmoles), 4,75 g de carbonato de calcio y 10 cc de agua destilada se calienta en una atmósfera de nitrógeno bajo fuerte agitación al reflujo ajustándose la temperatura interior a 118°. Después de una duración de la reacción de 6 horas se deja enfriar la mezcla de reacción se agregan 50 cc de éster acético y se filtra. En el embudo separador se separa la fase orgánica y la fase acuosa se lava nuevamente con éster acético. Los extractos orgánicos reunidos (extractos de éster acético) se lavan con una solución de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentra en vacío. El residuo obtenido se recoge en 40 cc de tolueno y la solución se purifica cromatográficamente en una columna cargada con gel de sílice (100 g) aislandose, después de evaporar el eluado de tolueno 2,10 g (66,2% de la teoría) de o-ftalaldehído, p.f. 53-55°.

15

20

25

EJEMPLO 2.-

Una suspensión compuesta de 10,0 g de $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -tetrabromo-o-xileno, 8,0 g de formiato sódico, 1,74 g de bromuro tetrabutílamónico, 4,75 g de carbonato de calcio y 10 cc de agua destilada se calienta en una atmósfera de nitrógeno bajo fuerte agitación durante 9 horas al reflujo. Después de enfriar se agregan 50 cc de éster acético y la mezcla de reacción se sigue elaborando como bajo el ejemplo 1. Después de la purificación cromatográfica (100 g de gel de sílice en la columna) se aislan 2,54 g de o-ftalaldehído (80,2% de la teoría) p.f. 53-55°.

EJEMPLO 3.-

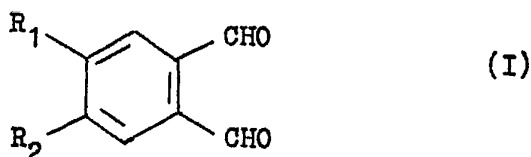
En analogía al ejemplo 1 se hierve una suspensión compuesta de 5,78 g de $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -tetracloroxileno (pureza aproximadamente 95%), 9,62 g de acetato sódico, 1,74 g de bromuro tetrabutílamónico, 4,75 g de carbonato de calcio y 10 cc de agua en una atmósfera de nitrógeno bajo agitación durante 24 horas bajo reflujo. Después de enfriar se diluye con agua, se extrae dos veces con éster acético (cada una 100 cc), las capas orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo cristalino se disuelve en tolueno y se cromatografía en 100 g de gel de sílice. El o-ftalaldehído se eluye con tolueno/éster acético= 19:1 obteniéndose, después de evaporar el eluado, 2,30 g (70% de la teoría) de o-ftalaldehído purificado.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no

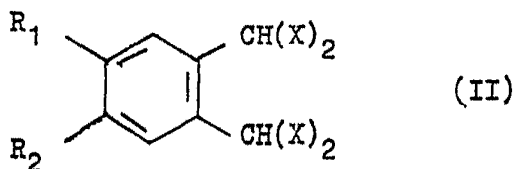
alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un o-ftalaldehído, en caso dado sustituido, de fórmula I,



5 donde R_1 y R_2 , independientes entre sí significan hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano ó carboxi, caracterizado porque un α , α , α' , α' -tetrahalógeno-o-xileno en caso dado sustituido, de fórmula II



10 donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado y X significa un átomo de halógeno, se hidroliza con un carboxilato en medio acuoso en presencia de un catalizador de transferencia de bases y de una base orgánica.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de una sal amónica cuaternaria o sal de fosfónio como catalizador de transferencia de fases y una base metálica, con una sal alcalina, alcalino-térrea o amónica de un ácido orgánico.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de una sal de tetraalquilo inferior-amonio y una base de metal alcalino o metal alcalino-térreo con una sal alcalina, alcalino-térrea o amónica de un ácido carboxílico alifático, tal como de un ácido alcanoinferior-carboxílico o de un ácido carboxílico aromático.

10 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio como catalizador de transferencia de bases y un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con un formiato o acetato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de cloruro o bromuro de benciltrietilamonio y de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo con un formiato o acetato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

20 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio y carbonato de calcio con formiato o acetato sódico.

25 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque se trabaja bajo ausencia de un disolvente orgánico a una temperatura superior a 60°C.

5 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque como $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrahalógeno-o-xileno en caso dado sustituido de fórmula II se emplea un $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrabromo- ó $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetracloro-o-xileno, en caso dado sustituido.

9.- Procedimiento para la obtención de un o-ftalaldehido, en caso dado sustituido, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 28 DIC. 1970

CIBA-GEIGY, AG.

J. M. GOMEZ AGUDO Y PARRA

p. p. Firmado J. Suarez Diaz

