



ES	NUMERO	77207	AI
	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

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

65 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
47811 A/78	27-Enero-1978	Italia
47537 A/79	4-Enero-1979	Italia
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYC	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCESO PERFECCIONADO PARA PREPARAR ALCOHOLES Y ALDEHIDOS AROMATICOS".		
71 SOLICITANTE (ES)		
La Sociedad Italiana: SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Viale Shakespeare 47 ROMA (Italia)		
72 INVENTOR (ES)		
1.- Dr. Paolo de Witt, de nacionalidad italiana. 2.- Dr. Maria Ornella Tinti, de nacionalidad italiana.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO		S/Ref.: EI/mf/9317 N/Ref.: O.G. 35.017/PP

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un proceso general para preparar alcoholes y aldehídos aromáticos.

Más particularmente, se refiere a la preparación de benzaldehído y alcohol bencílico así como de sus derivados como, por ejemplo, el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico.

Es bien conocida la utilidad industrial del benzaldehído en la fabricación de sustancias colorantes y aromatizantes, como intermedio en la producción del ácido cinámico y mandélico y como disolvente, mientras que el alcohol bencílico es usado, por ejemplo, como bacteriostático y disolvente para la gelatina, la caseína y el acetato de celulosa. En particular, el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído es un valioso producto intermedio en la síntesis de muchos productos farmacéuticos, especialmente en la producción de la 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxi)benzil-pirimidina (trimethoprim).

En vista de la importancia para la industria farmacéutica de la síntesis del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído y de las dificultades y desventajas bien conocidas (que serán ilustradas con detalle más adelante) presentadas por los procesos tradicionales de síntesis de dicho producto intermedio, el proceso para la producción de alcoholes y aldehídos aromáticos de la presente invención será descrito particularmente con referencia a la síntesis de dicho derivado del benzaldehído. Hay que tener en cuenta, de todos modos, según se ilustra en los ejemplos y es evidente para los expertos en síntesis orgánica, que el presente proceso tiene un carácter general y puede ser usado, seleccionando el material de partida apropiado, para la preparación de otros aldehídos y alcoholes aromáticos.

Los dos procesos industriales que son más utilizados para la producción del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído son ambos insatisfactorios, tanto debido al precio muy elevado del producto deseado como debido a los bajos rendimientos de las reacciones realizadas en dichos procesos.

El primer proceso se basa en la reducción de Rosemund del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico; el segundo consiste en la bromuración de la vanilina, seguido de la metilación del grupo hidroxilo en posición 4 con respecto al carbonilo y en la sustitución simultánea del átomo de bromo con un grupo metoxilo.

Este segundo proceso es descrito por la patente estadounidense nº 3.855.306.

El proceso basado en la hidrogenación catalítica del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, siguiendo el método de Rosemund, en disolventes aromáticos conteniendo un veneno del catalizador, fue estudiado por varios autores. No obstante, ninguno de ellos consiguió vencer los grandes inconvenientes (desde el punto de vista industrial) relacionados con los rendimientos, que no son ni muy elevados ni constantes (50-80% de la teoría).

Se han descrito también transformaciones del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico en 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con rendimientos del 64-83% de producto destilado por medio de una variación del proceso de Rosemund, es decir en presencia de acetato sódico como aceptador de iones hidrógeno. En este proceso debe llevarse a cabo la reducción del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico en presencia de un desactivante (tolueno disolvente) como azufre-quinolina y acetato sódico sobre carbón vegetal con paladio (5%) durante

te muchas horas a temperatura ambiente y dos horas a 50°C y 50 libras por pulgada cuadrada ($3,5153 \text{ kg/cm}^2$) de hidrógeno. En varios experimentos llevados a cabo en las condiciones anteriormente descritas se obtuvo un producto de una pureza —

5. del 84% con un rendimiento del 72-74%.

Igualmente, debemos destacar que mientras que el ácido 3,4,5-metoxibenzoico, que es el material de partida para la preparación del cloruro, es encontrado fácilmente en el mercado a un precio razonable, el cloruro, obtenido a partir del ácido por tratamiento con cloruro de tionilo no es —

10. preparado fácilmente a escala industrial, especialmente porque la hidrogenación subsiguiente de Rosemund exige un producto con un alto grado de pureza. En efecto, en el mercado el cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico tiene un precio

15. que es dos veces mayor que el del ácido de partida. En conclusión, el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído preparado por el método de Rosemund más o menos modificado tiene un precio mucho más elevado para un material de partida para la producción de drogas, que son indispensables para un gran consumo.

20. El proceso descrito en la patente estadounidense nº 3.855.306 comprende la preparación de la 5-bromovanillina partiendo de la vanillina. El coste de la vanillina es ya superior al del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico; no obstante, la reacción es llevada a cabo fácilmente y con rendimientos elevados (aproximadamente el 98% de la teoría).

25.

A partir del derivado 5-bromo por tratamiento del mismo con KOH y metanol, obtenemos el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, pero los rendimientos de este paso no son económicamente aceptables. No obtenemos mejores resultados operando —

30. por separado la metilación de la 5-bromovanillina y sustitución

yendo después el átomo de bromo con el grupo metoxi.

Después de todo, igualmente usando el método que utiliza la vanillina como material de partida, somos incapaces de obtener el 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído a un coste aceptable.

Las operaciones de reducción que conducen desde el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico hasta el aldehído correspondiente directamente por medio de hidruros metálicos dan un producto todavía más costoso.

Los experimentos llevados a cabo son vistas a introducir directamente el grupo carbonilo en el pirogalol o en el trimetoxibenceno han fracasado, puesto que el grupo carbonilo no entra en la posición requerida.

Es bien conocido en la química orgánica que resulta posible, igualmente a escala industrial, reducir aldehídos partiendo de alcoholes por medio de oxidaciones con agentes oxidantes apropiados. Si deseamos aplicar este método al 3,4,5-trimetoxibenzaldehído para obtener grandes producciones, el problema principal es el de obtener el alcohol de 3,4,5-trimetoxibencilo a un bajo precio. Los solicitantes han resuelto este problema preparando el alcohol deseado por reducción catalítica del carbonato de 3,4,5-trimetoxi-benzoil-étilo que fue preparado directamente partiendo del ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico y del cloroformiato de etilo. Las materias de partida para la preparación del anhídrido mezclado (es decir, el carbonato de 3,4,5-trimetoxi-benzoil-étilo) se encuentran a bajo coste en el mercado, puesto que son productos industriales.

La reacción es llevada a cabo en condiciones realmente muy suaves (presión atmosférica y 5-10°C de temperatu-

ra) con un rendimiento muy elevado (90-95% de la teoría). —
 Precisamente por esta razón, esta reacción es muy utilizada
 en la química sintética. El hecho es que, que sepamos noso-
 tros, no era hasta la presente conocido que el carbonato de
 5. 3,4,5-trimetoxi-benzoil-etilo puede ser hidrogenado catalíti-
 camente de una manera directa dando el correspondiente alco-
 hol benéfico. Operando en condiciones bien determinadas de
 presión y temperatura, hemos conseguido rendimientos eleva-
 dos y el coste del alcohol es mucho menor que el del mismo -
 10. alcohol preparado por métodos conocidos.

Con la patente aquí descrita, el alcohol de 3,4,5-
 trimetoxi bencilo no debe ser ya considerado como un valioso
 reactivo, sino que se convierte ahora en un producto indus-
 trial. Igualmente, puesto que usando métodos de oxidación —
 15. muy simples los solicitantes han obtenido el correspondiente
 aldehído partiendo del alcohol, es posible disponer ahora —
 del 3,4,5-trimetoxi benzaldehído a un coste que es notable-
 mente más bajo que los precios cargados en la actualidad.

La preparación del anhídrido mezclado es llevada a
 20. cabo en tetrahidrofurano o en benceno o en cualquier otro di-
 solvente inerte anhidro.

Si operamos en disolventes que sean inertes con —
 respecto a la hidrogenación catalítica, como ocurre con el -
 tetrahidrofurano, podemos evitar el aislamiento del anhídri-
 25. do mezclado y es posible proceder directamente a la hidroge-
 nación.

El ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico y el etilcloro-
 formiato son mezclados en presencia de trimetilamina (o de -
 cualquier otra base orgánica anhidra) a una temperatura com-
 30. prendida entre 5 y 10°C. Por fuera de estos límites de tempe-

ratura, se observa un descenso de los rendimientos. La mezcla es mantenida bajo agitación durante algunas horas, el clorhidruro de trietilamina (o el clorhidruro de cualquier otra base empleada) es separado por filtración y, si se lleva a cabo la operación en un disolvente que sea resistente a la hidrogenación catalítica, podemos proceder directamente a esta operación mencionada en último lugar.

Preferimos como catalizador un carbón vegetal con 5% de paladio en cantidades de 1-5 gr./0,10 moles de ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico. La gama de temperatura más favorable es de 55-65°C; la gama de presión más favorable es de 150-250 libras por pulgada cuadrada (10,546-17,577 kg/cm²). El tiempo de reacción más favorable es de 8-12 horas, preferiblemente un período de 10 horas. El tiempo de reacción es muy importante porque tiene influencia sobre la formación de los productos secundarios.

Operando con las condiciones descritas obtenemos unos rendimientos, con respecto al ácido de partida, del 85-90% de la teoría de producto puro. La identidad, el grado de pureza, la naturaleza de los componentes secundarios del producto de hidrogenación son identificados por TLC, cromatografía de gas, NMR y HPLC.

Más generalmente, de acuerdo con la presente invención, el proceso para producir alcoholes y aldehídos aromáticos, en particular el alcohol benzoílico, benzaldehído y sus derivados, comprende los siguientes pasos:

1) hacer reaccionar a 5-10°C, a presión atmosférica, un ácido aromático seleccionado de la clase formada por el ácido benzoico y sus derivados, de acuerdo con el método de los anhídridos mezclados, clorformiato de etilo o isobu-

tilo, en presencia de una base anhidra y un disolvente anhidro inerte con respecto a los reactivos, obteniendo el correspondiente anhídrido mezclado;

- 2) hidrogenar directamente el anhídrido mezclado -
5. del paso (1) a 55-65°C, a 150-250 libras por pulgada (10,545-17,577 kg/cm²), durante 8-12 horas en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferiblemente 5% de paladio sobre carbón vegetal, obteniendo el correspondiente alcohol bencílico; y
10. 3) oxidar el alcohol bencílico del paso (2) en el correspondiente aldehído.

Los siguientes ejemplos no limitativos constituyen una aclaración adicional de la invención.

Ejemplo 1. Carbonato de 3,4,5-trimetoxibenzoil-etilo.

15. Se añaden 10,8 gr. (0,10 moles) de etilcloroformiato en 100 ml de tetrahidrofurano, bajo agitación y por enfriamiento a 5-10°C y durante 10-30 minutos, a una solución de 21,2 gr. (0,10 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico y 12,12 (0,12 moles) de trietilamina en 200 ml de tetrahidrofurano. Al final de la adición, se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas bajo agitación.
- 20.

El precipitado formado es filtrado, lavado completamente con tetrahidrofurano y desechado.

- Con la solución de reacción y los líquidos de lavado unidos podemos proceder directamente a la reducción catalítica para la preparación del alcohol de 3,4,5-trimetoxiben-
25. cilo (ejemplo 2). El carbonato de 3,4,5-trimetoxi-benzoil-etilo puede ser aislado también por evaporación bajo vacío a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C. El residuo es -
30. un sólido microcristalino blanco: 26,7 gr., rendimiento 94%

con las siguientes características:

Punto de fusión 92-94°C.

Espectro IR = 1.810 y 1.710 cm^{-1}

Espectro NMR $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ δ 7,4 (s, 2H, aromáticos); 4,4

5. (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 3,9 (s, 6H, 3,5- OCH_3);

3,8 (s, 3H, 4- OCH_3); 1,35 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Análisis C = 54,85% H = 5,34%

El producto es excepcionalmente estable y se conserva bien igualmente a temperatura ambiente. No es afectado por la humedad.

10. Ejemplo 2. Alcohol 3,4,5-trimetoxibenzoílico.

A una solución de carbonato de 3,4,5-trimetoxibenzoil-etilo (0,1 moles), preparada como se describe en el ejemplo 1, se añaden 100 ml de ácido acético glacial y 5 gr. de paladio al 5% sobre C (5% Pd/C ENGELHARD).

La mezcla es reducida en un aparato del tipo PARR durante 10 horas a 60°C bajo una presión de 200 libras por pulgada cuadrada (14 atm) ($14,062 \text{ kg/cm}^2$) de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y lavado con 100 ml de tetrahidrofurano. Los filtrados unidos son tratados con 500 ml de agua fría, ajustados a un pH de 5 y saturados con NaCl. La solución orgánica de tetrahidrofurano que se separa es concentrada en vacío. Se obtiene un producto semi-sólido, amarillo, de 30,46 gr. La cromatografía TLC muestra la presencia en esta mezcla de alcohol 3,4,5-trimetoxibenzoílico y de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico más trazas de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

El producto crudo es tratado con 200 ml de CHCl_3 y 200 ml de una solución de NaOH al 5%.

30. La fracción ácida aislada contiene 2,58 gr. (12%)

de ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, mientras que la fase orgánica de cloroformo contiene una fracción no ácida consistente principalmente en alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 16,30 gr. (83%) de un líquido denso ligeramente amarillo. Punto de ebullición 225°C/25 mm Hg $d = 1,23$.

La sustancia tiene las siguientes características NMR (CDCl₃):

5. δ 6,59 (s, 2H, aromáticos); 4,2 (d, 2H, CH₂-OH), 3,90 (s, 9H, 3 OCH₃); y 2,1 (t, 1H, -OH)

Ejemplo 3. 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (a partir de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico)

Se disuelve lentamente, bajo una agitación eficiente, 33,9 gr. (0,34 moles) de anhídrido crómico en 500 ml de ácido acético glacial y se calientan a 90-100°C.

A esta mezcla de oxidación se añaden muy lentamente 19,8 gr. de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico disueltos en 160 ml. de ácido acético glacial bajo agitación continua. La mezcla es mantenida en reacción durante 30 minutos después de terminar la adición y posteriormente es enfriada, diluida con agua y extraída con CHCl₃ (3 fracciones de 200 ml cada una).

Las fracciones orgánicas son unidas entonces y concentradas bajo vacío. Se obtienen 17,60 gr. (90%).

25. Punto de fusión 38-40°C; Punto de ebullición 168-170°C/12 mm

Espectro NMR: (CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H, -CHO); 7,1 (s, 2H, aromáticos) y 3,95 (s, 9H, 3 OCH₃).

Ejemplo 4. 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (a partir de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico)

30. Se disuelven 63,62 gr. de K₂Cr₂O₇ a temperatura am-

biente y bajo agitación en 1.500 ml de H_2O . Se añade lentamente una solución que contiene 150 gr. de $Na_2SO_3 \cdot 7H_2O$ en 400 ml de agua. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y el MnO_2 formado es filtrado con el fin de obtener un producto casi seco. El MnO_2 es suspendido en 450 ml de $CHCl_3$.

A esta suspensión se añaden directamente 39,6 gr. (0,2 moles) de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico y la mezcla es agitada durante 8 horas a $25^\circ C$.

10. El sólido es filtrado y desechado, mientras que la solución orgánica es concentrada en vacío hasta la sequedad. Se obtienen 37,7 gr. de un producto semisólido que tiene las mismas características que el descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 5. Carbonato de benzoin-etilo.

15. Se añaden 10,8 gr. (0,10 moles) de etilcloroformiato, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, a una solución de tetrahidrofurano (200 ml) que contiene 12,2 gr. (0,10 moles) de ácido benzoico y 12,12 gr. (0,12 moles) de trietilamina.

20. Procedamos como en el ejemplo 1.

Obtenemos 17,8 gr. (rendimiento 92%) de un producto que tiene las siguientes características:

Análisis elemental C = 61,85% H = 5,19%

Espectro NMR: $(CD_3)_2SO$ δ 8,2 - 7,4 (m, 5H, aromáticos)

25. 4,4 (q, $2H, -\underline{CH_2}-OH_3$)

1,3 (t, $3H, -\underline{CH_2}-CH_3$)

Ejemplo 6. Alcohol benecílico.

Se añaden 100 ml de ácido acético glacial y 5 gr. de paladio al 5% sobre carbón vegetal a una solución de carbonato de benzoin-etilo (20,8 gr. = 0,1 moles) en 300 ml de -

tetrahidrofurano.

- La mezcla es reducida en un dispositivo del tipo - PARR durante 10 horas a 60°C y bajo una presión de 200 libras por pulgada cuadrada (14 atm.) de H₂. Procedemos como en el
5. ejemplo 2. Obtenemos 8,6 gr. (rendimiento 80%) de un líquido que tiene las siguientes características:

Punto de ebullición = 205°C

d = 1,045

n_D = 1,5403

10. Espectro NMR: δ 7,3 (s, 5H aromáticos)
 4,7 (s, 2H, -CH₂-OH)
 1,8 (s, 1H, -CH₂-OH)

Ejemplo 7. Carbonato de toluil-etilo.

- Señaden 10,8 gr. (0,10 moles) de etilcloroformiato, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, a una solución de tetrahidrofurano (100 ml) conteniendo 13,6 gr. (0,10 moles) de ácido toluico y 12,12 gr. (0,12 moles) de trietilamina.
- 15.

Procedemos como en el ejemplo 1.

20. Obtenemos 18,7 gr. (rendimiento 90%) de un producto que tiene las siguientes características:

Análisis elemental C = 63,45% H = 5,80%

Espectro NMR: (CD₃)₂SO δ = 8,0 (d, 2H, aromáticos)

7,2 (d, 2H, aromáticos)

25. 2,4 (s, 1H, CH₂-)

4,4 (q, 2H, -CH₂-CH₃)

1,3 (t, 3H, -CH₂-CH₃)

Ejemplo 8. Alcohol metil-bencílico.

- Se añaden 100 ml de ácido acético glacial y 5 gr. de Pd al 5% sobre C a una solución de carbonato de toluil-
- 30.

etilo (20,8 gr. = 0,10 moles) en 300 ml de tetrahidrofurano. La mezcla es reducida en un aparato PARR durante 10 horas a 60°C y bajo una presión de 200 libras por pulgada cuadrada (14 atm.) de H₂.

5. Procedemos como en el ejemplo 2.

Obtenemos 9,7 gr. (rendimiento 80%) de un producto que tiene las siguientes características:

Punto de fusión 59-61°C

Espectro NMR: (DMSO) δ 7,2 (s, 4H, aromáticos)

10. 4,6 (s, 2H, $\text{--CH}_2\text{--OH}$)

2,3 (s, 3H, --CH_3)

1,9 (s, 1H, $\text{--CH}_2\text{--OH}$)

Ejemplo 9. Carbonato de p-clorobenzoil-etilo.

15. Se añaden 10,8 gr. (0,10 moles) de etilcloroformig to, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, a una solución de tetrahidrofurano (200 ml) conteniendo 15,6 gr. (0,10 moles) de ácido p-cloro-benzóico y 12,12 gr. (0,12 moles) de trietilamina. Procedemos como en el ejemplo 1.

20. Obtenemos 21 gr. (rendimiento 92%) de un producto que tiene las siguientes características:

Análisis elemental C = 52,53% H = 3,96%

Espectro NMR: (CD₃)₂SO δ = 7,9 (d, 2H, aromáticos)

7,4 (d, 2H, aromáticos)

4,4 (q, 2H, $\text{--CH}_2\text{--CH}_3$)

25. 1,3 (t, 3H, $\text{--CH}_2\text{--CH}_3$)

Ejemplo 10. Alcohol p-clorobenzoico.

30. Se añaden 100 ml de ácido acético glacial y 5 gr. de Pd al 5% sobre C a una solución de carbonato de p-clorobenzoil-etilo (22,8 gr. = 0,1 moles). La mezcla es reducida en un aparato PARR durante 10 horas a 60°C y bajo una presión

de 200 libras por pulgada cuadrada (14 atm.) de H_2 . Procedemos como en el ejemplo 2. Obtenemos 11,7 gr. (82%) de un producto que tiene las siguientes características:

Punto de fusión 70-72°C

5. Espectro NMR: (DMSO) $\delta = 7,2$ (s, 4H, aromaticos)
 4,6 (s, 2H, CH_2-OH)
 2,1 (s, 1H, CH_2-OH)

Se ha descubierto igualmente que resulta ventajoso, tanto debido al coste inferior del oxidante como a la sustancial ausencia de problemas de polución, llevar a cabo la oxidación del paso (3) de alcohol a aldehído usando como agente oxidante una solución acuosa de un compuesto apto para liberar en solución hipoclorito (ClO^-) en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

15. Dicho catalizador es elegido preferiblemente entre las sales de amonio cuaternario formadas por tres hidrocarburos C_8-C_{10} y por un grupo metílico.

Son catalizadores de esta clase, por ejemplo, los que son puestos en el mercado por Fluka bajo la marca registrada ALIQUAT-336 y por Aldrich bajo la marca registrada -- ADOGEN-464. Todo experto en la materia será capaz de encontrar, sobre la base de lo expuesto anteriormente, otros catalizadores de transferencia de fase apropiados para ser usados en el presente proceso entre los existentes actualmente en el mercado. En estos últimos años los catalizadores de -- transferencia de fase han sido objeto de un notable interés, ante todo con referencia al hecho de que, utilizando dicho -- método, las reacciones que precisarían de otro modo el uso -- de costosos disolventes anhidros se hacen económicamente con --
 20. --
 25. --
 30. --

contrario, exigen que las reacciones sean llevadas a cabo, generalmente en condiciones suaves, en un ambiente bifásico agua/disolvente orgánico. En la práctica, en la mayoría de las aplicaciones, un catión que tiene características suficientemente lipofílicas (generalmente ion amonio, pero también iones fosfonio, sulfonio, etc.) transfiere desde la fase acuosa a la orgánica un anión que, al reaccionar, deja al catión en libertad para realizar su labor nuevamente.

De acuerdo con este esquema, se describieron numerosas reacciones, entre ellas varias reacciones de oxidación en las que se transfirieron iones MnO_4^- , $HCrO_4^-$ desde la fase acuosa a la fase orgánica, como sales con iones de amonio - cuaternario. Se describió también la oxidación de los alcoholes con ClO^- en condiciones de transferencia de fase. Véase a este respecto, por ejemplo: "Phase Transfer Catalyzed Oxidations of Alcohols and Amines by Aqueous Hypochlorite", G.A. Lee, K.H. Freedman Tetrahedron Letters, (20) 1641; 1967.

En este artículo, cuyas enseñanzas son incorporadas a título de referencia en la presente memoria descriptiva, se usa no obstante un catalizador de transferencia diferente, así como diferentes condiciones de operación respecto a las que constituyen el objeto de la presente invención.

Los siguientes ejemplos adicionales no limitativos permitirán aclarar esta variante del proceso de la presente invención.

Ejemplo 11. Preparación de benzaldehído.

Se añaden 5 gr. (46,24mmoles) de alcohol benzoílico, disueltos en 100 ml de CH_2Cl_2 (RPE Carlo Erba), a 300 ml de una solución comercial (RPE Carlo Erba) de NaOCl (aproximadamente 462,5mmoles) conteniendo 2,80 gr. (aproximadamen-

te 6,94mmoles) de Aliquat-336.

La mezcla fue calentada a 40°C bajo agitación durante 2 horas. Se la dejó volver a la temperatura ambiente, siendo extraída por Et₂O lavándola con H₂O hasta la neutralidad.

Fue anhidrizada con Na₂SO₄ y se obtuvo una solución que contenía benzaldehído con un rendimiento del 85%. El benzaldehído puro fue obtenido por destilación fraccionada (rendimiento total 75%).

10. Ejemplo 12. Preparación de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído.

(A) Se añadieron 5 gr. (25,25 mmoles) de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico, disueltos en 65 ml de CHCl₃ (RPE Carlo Erba), a 164 ml de una solución comercial (RPE Carlo Erba) de NaOCl (aproximadamente 252,5 mmoles) conteniendo 1,52 gr. (3,79 mmoles) de Aliquat-336. La mezcla de reacción fue mantenida a 60°C bajo agitación durante 1 hora. Se la dejó volver a la temperatura ambiente, extrayéndola con Et₂O y lavándola con H₂O hasta la neutralidad.

Fue anhidrizada sobre Na₂SO₄ y conducida a la sequedad por Rotavapor. Se obtuvieron 4,630 gr. de una sustancia bruta blanca con un punto de fusión de 60-63°C.

(B) Se llevó a cabo la reacción en las condiciones mencionadas en el ejemplo anterior, usando las mismas relaciones de reactivo y disolvente pero utilizando como catalizador de transferencia de fase Adogen-464. Se obtuvo un producto bruto (4,58 gr.) con un punto de fusión 59-62°C.

25. Ejemplo 13. Preparación de benzofenona.

Se añadieron 5 gr. (27,17 moles) de difenil-metanol disueltos en 55 ml de AcOEt (RPE Carlo Erba) a 177 ml de una solución comercial (RPE Carlo Erba) de NaOCl (aproximadamente 27,17 mmoles) de Aliquat-336.

30. La mezcla fue calentada a 40°C bajo agitación durante 2 horas. Se la dejó volver a la temperatura ambiente, siendo extraída por Et₂O lavándola con H₂O hasta la neutralidad.

madamente 271,7 moles) conteniendo 1,65 gr. (aproximadamen-
te 4,1 moles) de Aliquat-336.

La mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente bajo agitación durante 5 horas. Se extrajo con --
5. Et₂O, se lavó con H₂O hasta la neutralidad, se anhidrizó --
con Na₂SO₄ y se condujo hasta la sequedad por Rotavapor. Se
obtuvieron 4,40 gr. de un sólido en bruto que contenía 75%
de benzofenona.

Las ventajas obtenidas con respecto a los oxidan-
tes tradicionales, como el anhídrido de cromo y el dióxido
10. de manganeso son inmediatamente evidentes. Estas ventajas --
son:

menor coste del reactivo;
menores problemas de polución;
15. el uso de un disolvente más manejable; y
mayores rendimientos de los productos finales de-
sados.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por vein-
te años para España, de acuerdo con la vigente legislación,
20. deberá recaer sobre: "PROGRESO PERFECCIONADO PARA PREPARAR --
ALCOHOLES Y ALDEHIDOS AROMATICOS", con Prioridad de las So-
licitudes de Patentes en Italia n.º. 47811 A/78 de fecha 27
de Enero de 1.978 y 47537 A/79 de fecha 4 de Enero de 1.979,
30. según las características esenciales de las siguientes:

***/**

***/**

***/**

***/**

30.

***/**

REIVINDICACIONES

1.- Proceso perfeccionado para preparar alcoholes y aldehídos aromáticos, que comprende los pasos consistentes en:

5. (1) hacer reaccionar a 5-10°C, a presión atmosférica, un ácido aromático seleccionado del grupo formado por el ácido benzoico y sus derivados, de acuerdo con el método de los anhídridos mezclados, con cloroformiato de etilo o isobutilo, en presencia de una base anhidra o un disolvente anhidro, inerte con respecto a los reactivos, obteniendo el correspondiente anhídrido mezclado;

- (2) hidrogenar por catálisis el anhídrido mezclado del paso (1) a 55-65°C, a 150-250 libras por pulgada cuadrada (10,54-17,57 Kg/cm²) durante 8-12 horas en presencia de un catalizador de hidrogenación, obteniendo el correspondiente alcohol benílico; y

(3) oxidar el alcohol benílico del paso (2) en el correspondiente aldehído.

- 2.- Proceso perfeccionado para preparar alcoholes y aldehídos aromáticos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho catalizador de hidrogenación es paladio al 5% sobre carbón vegetal.

- 3.- Proceso perfeccionado para preparar alcoholes y aldehídos aromáticos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el paso de oxidación (3) es llevado a cabo usando como agente oxidante una solución acuosa de un compuesto apto para liberar iones hipoclorito en presencia de un catalizador de transferencia de fase, elegido entre las sales de amonio cuaternario formadas por tres cadenas hidrocarbonadas C₈-C₁₀ y por un grupo metilo.

4.- Proceso perfeccionado para preparar alcoholes y aldehidos aromáticos, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho catalizador es elegido dentro de la clase formada por Aliquat-336 y Adogen-464.

5. 5.- "PROCESO PERFECCIONADO PARA PREPARAR ALCOHOLES Y ALDEHIDOS AROMATICOS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de dieciocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 26 ENE. 1979

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACIUTICHE RIUNITE S.p.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera