

O.50425 OPC

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A1
		482.996	
⑫	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		20-7-1979	

PATENTE DE INVENCION

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

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
25924 A/78	20-7-1978	ITALIA

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑤② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07B 3/00, 9/00	

⑥④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA FUNCIONALIZACION DE SUSTRATOS AROMATICOS Y HETEROCICLICOS"

⑦① SOLICITANTE (S)
ANIC S.p.A., sociedad anónima italiana.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
PALERMO (Italia), Via M. Stabile, 216

⑦② INVENTOR (ES)
Carlo NERI, Mario CLERICI, Renzo BIANCHI

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE
Don JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La presente invención se refiere a un procedimiento para la funcionalización de sustratos aromáticos y heterocíclicos, consistente en poner en contacto el sustrato con oxígeno molecular, un par redox e iones halogenuros.

5 Más particularmente, el procedimiento según la presente invención permite la obtención de compuestos modificados, por ejemplo productos de oxidación o diversamente halogenados.

En el caso específico de la oxidación, la reacción se verifica de manera tal que el sistema constituido por el par redox y los iones halogenuros actúe de catalizador o composición catalítica.

En el caso de la halogenación, solamente el par redox despliega la acción catalítica, constituyendo por tanto el sistema catalítico.

15 Aunque en el contexto de la presente solicitud la entidad solicitante se limita a contemplar modificaciones a cargo de sustratos aromáticos y heterocíclicos, es evidente que tales sistemas catalíticos pueden ser empleados para reacciones de oxidación y/o halogenación a partir de sustratos diversos de los que se mencionan a continuación.

20 Entra en el ámbito del experto en la materia elegir las condiciones más adecuadas para la realización de las varias reacciones basadas en el empleo de las susodichas composiciones catalíticas, incluso sobre sustratos diversos de los aquí ampliamente ilustrados.

25 Es conocida la posibilidad de realizar reacciones de oxidación con oxígeno molecular a partir de hidrocarburos alquilaromáticos en presencia de catalizadores a base de

Cr, Mn, Ni ó Co.

Las reacciones de oxidación conocidas preveían, en general, el empleo de un sistema catalítico constituido por un par redox e iones halogenuros, teniendo el par redox un
5 potencial de oxidación estándar ya sea positivo o, en el caso de ser negativo, de valor absoluto muy lejano de cero, generalmente mayor que 1,50 voltios. Los pares solían estar constituidos generalmente por iones de origen metálico.

La reacción se llevaba a cabo preferentemente en ácidos
10 carboxílicos con bajo número de átomos de carbono, y proseguía generalmente hasta la oxidación total, es decir hasta la formación de los correspondientes ácidos carboxílicos o derivados.

Además, incluso en el caso de interrupción de la reacción en una fase intermedia de la misma, no era posible obtener de
15 manera cuantitativa y limpia los eventuales productos de la oxidación parcial.

Por el contrario, el sistema catalítico empleado en el procedimiento según la presente invención permite llevar a
cabo incluso la oxidación parcial de los sustratos en los que
20 se está interesado: de esta manera, los productos de la oxidación intermedia obtenidos pueden ser aislados sin que sean sometidos a una ulterior oxidación.

Un aspecto verdaderamente muy sorprendente de la reacción de oxidación según la presente invención consiste en el empleo
25 de un par redox con potencial de oxidación igual o muy próximo a cero, aunque negativo, y, en este caso, de valor absoluto ampliamente inferior al previsto para los pares conocidos.

Además, dentro del intervalo de potenciales según la inven-

ción, se ha descubierto inesperadamente que es posible el empleo no sólo de pares constituidos por iones de origen metálico sino también constituidos por iones de diversa naturaleza o por grupos moleculares en los cuales un componente generalmente no metálico pueda presentarse en diversos estados de oxidación.

Es igualmente conocido que la halogenación sobre el anillo de sustratos aromáticos se lleva a cabo generalmente poniendo en contacto el compuesto de partida con el halógeno molecular en presencia de un ácido de Lewis, tal como AlCl_3 ó FeCl_3 , o bien de compuestos nitrogenados más complejos.

La reacción se efectúa principalmente en disolventes polares y frecuentemente a temperaturas elevadas.

Por el contrario, mediante el procedimiento según la presente invención, la halogenación de sustratos aromáticos resulta mucho más ventajosa. Resulta además oportunamente evidenciado que no se emplea ya el halógeno molecular sino el ion halogenuro: ello simplifica enormemente la realización, la puesta en práctica y la economía del proceso, reduciendo también los niveles de peligrosidad del sistema y las dificultades de manipulación.

Cabe decir, también, que el sistema halogenante descrito en la presente permite también la halogenación de sustratos diversos de los aromáticos, por ejemplo, como se verá más adelante, compuestos heterocíclicos.

Como se ha indicado ya más arriba, el sistema catalítico empleado según el procedimiento de la presente invención resulta ser suficientemente versátil, pudiéndose emplear el mismo con

éxito también en reacciones de oxidación y halogenación de sustratos diversos de los tratados en la presente solicitud.

El procedimiento de funcionalización de sustratos aromáticos y heterocíclicos según la presente invención consiste, como ya se ha dicho, en poner en contacto los compuestos en los cuales se está interesado con oxígeno molecular, un par redox e iones halogenuros, según las particularidades arriba expuestas.

El par redox puede elegirse de entre una amplia gama de sistemas: según se ha indicado, pueden emplearse en el procedimiento de la presente invención pares con un potencial estándar de oxidación igual o muy próximo a cero, en todo caso negativo, y comprendido, en valores absolutos, entre 0 y 1,50 voltios. A este respecto, se hace constar que en relación con todos los valores de potenciales arriba expuestos se hace referencia a los potenciales estándar de las semirreacciones electroquímicas tabuladas con valores negativos en el Handbook of Chemistry and Physics, edición 39, Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland, Ohio.

Según se ha dicho, puede hacerse uso de pares constituidos por iones de origen metálico, o bien constituidos por iones de diversa naturaleza, tales como aniones de origen salino, o, incluso, por grupos moleculares en los cuales un componente, generalmente no metálico, pueda existir en diversos estados de oxidación.

Particularmente ventajoso ha resultado el empleo de los pares $\text{Cu}^{++}/\text{Cu}^+$, $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, $\text{NO}/\text{N}_2\text{O}_4$.

El halogenuro, a su vez, es suministrado como sal de los

metales alcalinos y alcalinotérreos o como sal amónica, o bien como halogenuro orgánico: evidentemente puede emplearse cualquier tipo de ion halogenuro, aunque ha resultado particularmente ventajoso el empleo de bromuros.

5 En cuanto a la cantidad de catalizador que deba emplearse para la realización de la reacción de funcionalización, es evidente que no se trata de un parámetro crítico y que cualquiera podrá elegir la cantidad considerada como más adecuada para una conducción ventajosa de la misma: se ha comprobado
10 que no es conveniente sobrepasar ciertos límites en las relaciones par redox/sustrato y par redox/ion halogenuro.

 En cuanto al par redox, es evidente que en la mezcla de reacción se introduce el elemento o el ión en cuestión en uno de los estados de oxidación que interesan, por lo que será a
15 este específico ion que se hará referencia como medida cuantitativa del par redox.

 La relación entre el componente del par redox introducido en el sistema y el ión halogenuro, expresada como relación entre número de gramoiones, puede ser mayor o igual que 0,001.
20 Considerando, por el contrario, la cantidad de catalizador con respecto a la cantidad de sustrato que deba ser funcionalizado, puede definirse una relación entre número de gramoiones (gramomoles) del componente del par redox introducido en el sistema y número de gramomoles del sustrato menor o igual que 1.

25 La elección de los valores óptimos de estas relaciones resultará dictada por muchos factores, tales como el sustrato que deba ser funcionalizado, el tipo de reacción y los productos deseados.

En lo arriba expuesto se ha considerado el ion halogenuro como componente del sistema catalítico. Ello es válido, como ya se ha dicho, para la reacción de oxidación, ya que en el caso de halogenación la actividad catalítica es desarrollada solamente por el par redox, siendo el ion halogenuro un reactivo que se consume estequiométricamente en el transcurso de la reacción.

La temperatura de la reacción está comprendida entre 30 y 200°C, y la presión de oxígeno está comprendida entre 1 y 30 atmósferas.

La reacción puede llevarse a cabo en fase homogénea o heterogénea, líquida o gaseosa, y las condiciones serán elegidas en correspondencia con los compuestos participantes en la misma.

Si, por ejemplo, la reacción se realiza en fase líquida, podrá también hacerse uso de un medio adecuado que disuelva posiblemente el catalizador, pudiendo ser tal medio incluso el sustrato.

Medios adecuados a tal fin son los ácidos carboxílicos, o bien disolventes orgánicos seleccionados de entre los alcoholes, los éteres, los ésteres, los nitrilos, los hidrocarburos alifáticos y aromáticos y sus derivados diversamente sustituidos.

Sustratos pueden ser todos los hidrocarburos aromáticos, sustituidos o no, y los compuestos heterocíclicos.

Ventajosamente, la entidad solicitante ha llevado a cabo reacciones, a partir de los siguientes compuestos: benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, p-nitrotolueno, p-metoxitolueno, α -picolina, β -picolina, γ -picolina,

p-cresilacetato, n-propilbenceno, difenilmetano, anisol, acetanilida, ácido salicílico, 2-metiltiofeno, mesitileno, dureno, naftaleno.

5 En dependencia del tipo de sustrato, del catalizador y de las condiciones operativas es posible orientar la reacción hacia la oxidación o hacia la halogenación.

Los siguientes ejemplos ilustrarán, sin limitar el ámbito de la presente invención, algunas características y aplicaciones de la misma.

10 EJEMPLOS 1 a 11

Un autoclave de acero inoxidable, revestida interiormente con teflón y dotada de manómetro, entrada para los gases y agitador magnético, es cargada con 20 ml de ácido acético glacial, 20 ml de hidrocarburo, 1 mmol de una sal de Rama bivalente o monovalente y 6 mmoles de NaBr.

Se presioniza a 15 atmósferas de O₂ y se sumerge en un baño termostatzado a 150°C.

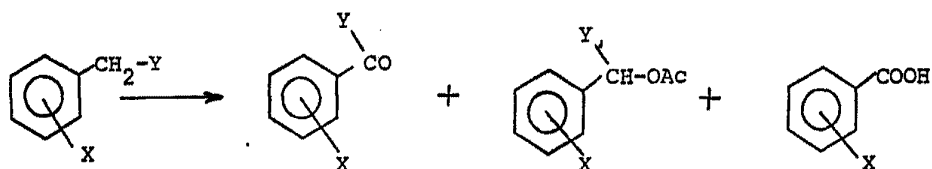
20 La andadura de la reacción es seguida mediante la disminución manométrica de presión, integrando el consumo de oxígeno de manera que se mantenga dicha presión entre 10 y 20 atmósferas.

Al término de la reacción se identifican y cuantifican los productos por vía G.L.C. y se comparan con estándares auténticos.

25 En caso necesario, la identificación de los productos se efectúa mediante cromatografía por espectrometría de masa.

Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 1.

TABLA 1



5

Y = H, alquilo

X = H, alquilo, OR, OAc, halógeno, NO₂, etc.

10

PRUEBA	HIDROCARBURO	Conversión %	T HORAS	CETONAS O ALDEHIDOS % SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	ACETATO % SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	
1	TOLUENO	50	1	78,8	16	
2	O-XILENO	50	0,5	60,5	30	
3	P-XILENO	60	0,5	55	35	
15	4	ETILBENCENO	40	1,5	80	12
5	P-NITROTOLUENO	30	3	70	25	
6	P-METOXITOLUENO	30	2	70	15	
7	α-PICOLINA	50	2	30	30	
8	γ-PICOLINA	80	2	5	5	
20	9	P-CRESILACETATO	40	1	40	50
10	N-PROPILBENCENO	60	1	85	12	
11	DIFENILMETANO	65	1,5	87	11	

TABLA 1 (Continuación)

25

PRUEBA	ACIDO % SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	BROMURATOS %	OTROS PRODUCTOS %
1	4	< 1	VESTIGIOS
2	8	VESTIGIOS	VESTIGIOS
30	3	9	VESTIGIOS

	4	7	AUSENTE	VESTIGIOS
	5	3	VESTIGIOS	VESTIGIOS
	6	10	4	VESTIGIOS
	7	35	AUSENTE	VESTIGIOS
5	8	90	AUSENTE	AUSENTE
	9	5	4	VESTIGIOS
	10	-	VESTIGIOS	VESTIGIOS
	11	-	AUSENTE	VESTIGIOS

EJEMPLOS 12 a 16

10

Se ha comprobado que, mediante hidrocarburos alquilaromáticos que posean sustituyentes capaces de activar el anillo, pueden realizarse dos reacciones, es decir la oxidación del alquilo o la bromuración sobre el anillo.

15

La distribución de los productos en un sentido o en el otro queda fuertemente influenciada por el tipo de bromuro empleado.

20

Las condiciones de reacción son las mismas que las indicadas en los Ejemplos 1-11, con la diferencia de que NaBr puede ser sustituido por otros bromuros, introducidos en cantidad al menos equimolecular con el sustrato.

A título de ejemplo no limitativo se indican, en la Tabla 2, los resultados obtenidos con el p-metoxitolueno.

TABLA 2:

TABLA 2

5

10

PRUEBA	M ⁺	CONV.	t. (h)	% ALDEHIDO SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	% ACETATO	% ACIDO
12	Na ⁺	50	2	5	2	2
13	Li ⁺	50	2	3	1	1
14	(CH ₃) ₄ N ⁺	50	2	10	8	2
15	(C ₄ H ₉) ₄ N ⁺	50	2	75	15	6
16	P ₄ H ⁺	50	2	40	10	8

15 TABLA 2 (Continuación)

PRUEBA	% BROMURATO	OTROS
12	90	VESTIGIOS
13	94	VESTIGIOS
14	78	VESTIGIOS
15	3	VESTIGIOS
16	40	VESTIGIOS

20

EJEMPLOS 17 a 23

25 En los Ejemplos 10 a 14 se ha visto que es posible, partiendo de un sustrato activado sobre el anillo, orientar la reacción hacia la bromuración más bien que hacia la oxidación en cadena. Por consiguiente se han llevado a cabo pruebas en este sentido y los correspondientes resultados se indican en la Tabla 3.

Se ha operado en un autoclave según se ha descrito en las pruebas 1 a 11, pero empleando Li Br ó NaBr en cantidad al menos estequiométrica con respecto al sustrato que deba bromurarse.

5

TABLA 3

PRUEBA	HIDROCARBURO	CONVERSION %	t.(h)
17	ANISOL	90	1
18	ACETANILIDA	92	1
19	ACIDO SALICILICO	95	1,5
10 20	2 METILTIOFENO	92	1
21	MESITILENO	88	1
22	DURENO	91	1,5
23	M-XILENO	90	1

TABLA 3 (Continuación)

15

PRUEBA	PRODUCTO (% SOBRE EL PRODUCTO CONVERTIDO)	OTROS PRODUCTOS
17	P-BROMOANISOL (95) - O-BROMOANISOL (5)	AUSENTES
18	P-BROMOACETANILIDA (98)	VESTIGIOS
19	ACIDO 5 BROMOSALICILICO (97)	VESTIGIOS
20 20	2 METIL 5 BROMOTIOFENO (99)	VESTIGIOS
21	1 BROMO 2,4,6 TRIMETILBENCENO (90)	VESTIGIOS
22	1 BROMO 2,3,5,6 TETRAMETILBENCENO (96)	VESTIGIOS
23	1 BROMO 2,4 DIMETILBENCENO (97)	VESTIGIOS

EJEMPLOS 24 a 30

25

Se ha observado que el disolvente empleado no es determinante a los efectos de la oxidación de la cadena alquímica, sino que, por el contrario, pueden emplearse disolventes polares o apolares. El empleo de alcoholes como disolventes

conduce obviamente a productos diversos, según se ilustra a título de ejemplo en la Tabla 4; como ejemplo no limitativo se indica lo obtenido con el tolueno.

Se opera como en los Ejemplos 1 a 11.

5

TABLA 4

PRUEBA	DISOLVENTE	CONVER- SION	t. (h)	ALDEHIDO %	ALCOHOL %	ACIDO %	OTROS
24	CH ₃ CN	50	1,5	60	10	30	AUSENTES
25	CH ₃ CN	95	3	30	5	65	AUSENTES
10 26	∅ Cl	40	2	55	12	25	VESTIGIOS
27	BENCENO	40	3	50	10	40	AUSENTES
28	CH ₃ OH	50	2,5	63	5*	30 **	VESTIGIOS
29	CH ₃ OH	85	3,5	15	3*	80 **	VESTIGIOS
30	NINGUNO	60	2	65	3,5	30	VESTIGIOS ***

15

* presente como bencilmetiléter

** presente como benzoato de metilo

*** empleado (C₄H₉)₄N⁺ Br⁻ para mantener en solución el catalizador

EJEMPLOS 31 a 33

Las reacciones de sustitución sobre el anillo pueden efectuarse también con otros halógenos (Cl⁻, I⁻) en las mismas condiciones operativas, sustituyendo, en las pruebas 17 a 23, NaBr por NaCl (u otros cloruros) o por NaI (u otros yoduros).

En el caso de las reacciones con yoduros es preferible el empleo de sales de hierro como catalizadores, por cuanto los respectivos yoduros son más solubles que los de Rama.

25

En la Tabla 5 se indican algunos resultados a título de ejemplo no limitativo.

TABLA 5

PRUEBA	CATALIZADOR	HALOGENURO	HIDROCARBURO
31	$\text{Cu}^{+2}/\text{Cu}^{+1}$	LiCl	ácido salicílico
32	$\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$	NaI	anisol
33	$\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$	NaI	ácido salicílico

5 TABLA 5 (Continuación)

PRUEBA	PRODUCTOS %	OTROS
31	AC. 5 CLOROSALICILICO (90)	VESTIGIOS *
32	P-YODOANISOL (95)	VESTIGIOS
33	AC. 5 YODOSALICILICO (90)	VESTIGIOS

10 * se trata de productos polihalogenados

EJEMPLO 34

Se ha comprobado que la presión de oxígeno no es determinante a los efectos de la reacción de halogenación; se puede trabajar a presión atmosférica con reflujo como en el caso que se describe a continuación:

15 30 ml de ácido acético, 10 ml de anisol, 1 g de Rama (II) acetato y 10 g de LiBr se introducen en un recipiente, bajo agitación, dotado de burbujeador para el oxígeno y de condensador de reflujo.

20 Se calienta en baño termostático a fin de mantener un ligero reflujo del líquido (125°C aprox.) y alimentando en continuo oxígeno a presión atmosférica a través del burbujeador; después de 4h de reacción se obtiene una conversión del anisol del 75 % con una selectividad del 95 % en p-bromoanisol; no se identifican otros productos.

25

EJEMPLOS 35 a 42

Se ha comprobado que la variación de concentración del catalizador actúa sobre la cinética de la reacción y poco sobre la distribución de los productos; se han llevado a cabo pruebas como en los ejemplos 1 a 11 pero variando la concentración de la sal de Rama y manteniendo fija la relación halogenuro/Cu, o bien manteniendo fija la concentración de la sal de Rama y variando la relación halogenuro/Cu.

Los resultados indicados a continuación a título de ejemplo se refieren al tolueno y no son limitativos.

TABLA 6

PRUEBA	[Cu] MOLAR	X ⁻ /Cu	t. (h)	CONVERSION %	ALDEHIDO %	
	35	1,2.10 ⁻²	3/1	1	50	78,7
15	36	5 .10 ⁻²	3/1	1	50	78,9
	37	1,2.10 ⁻¹	3/1	1,5*	50	78
	38	1	3/1	1,8*	50	75
	39	5 .10 ⁻²	6/1	1	50	78,5
	40	5 .10 ⁻²	10/1	1	50	77,8
20	41	5 .10 ⁻²	20/1	1	50	75,3
	42	5 .10 ⁻²	35/1	1	50	70,2

TABLA 6 (Continuación)

PRUEBA	ACETATO %	ACIDO %	OTROS PRODUCTOS	
25	35	16,3	4	VESTIGIOS
	36	16,2	3,7	VESTIGIOS
	37	15,3	5	VESTIGIOS
	38	16,0	7	VESTIGIOS

39	13,2	6,7	VESTIGIOS
40	12,8	7,8	VESTIGIOS
41	12,2	10	VESTIGIOS**
42	11,2	12	VESTIGIOS**

5 * la reacción tiene un periodo de inducción

** principalmente bromotolueno orto y para

EJEMPLOS 43 a 48

Se ha verificado que es posible trabajar en disolventes diversos del ácido acético o incluso en ausencia de disolvente, es decir en presencia del solo sustrato (cuando este último es líquido) o del sustrato disuelto en un disolvente inerte (generalmente un hidrocarburo).

Ello es posible cuando se emplean, en el sistema catalítico, halogenuros de cationes orgánicos y en particular sales cuaternarias de amonio, fosfonio, arsonio, sulfonio, mejor aún si son solubles en la fase orgánica; particularmente útiles han demostrado ser los bromuros de tetraalquilamonio o tetraalquilsulfonio tales como $(C_4H_9)_4 N^+$, $(CH_3)_3(C_{16}H_{33})N^+$, $(C_4H_9)_4 P^+$, $(C_{16}H_{33})(C_4H_9)_3 P^+$.

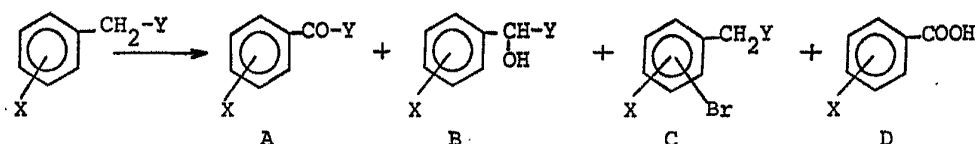
El empleo de dichas sales permite hacer soluble el catalizador metálico ($Cu Br_2$, $FeBr_3$) en la fase orgánica y, además, dada la consiguiente menor polaridad del medio, hace menos pronunciadas las reacciones de halogenación en anillo donde éstas sean posibles.

25 - Modalidades operativas

Se cargan en un autoclave de acero, provista de manómetro y agitada magnéticamente, 50 ml de hidrocarburo, 0,1 mmoles de $CuBr_2$ ($FeBr_3$) y 0,2 mmoles de sal cuaternaria; se sumerge

en baño termostático a 150°C y se carga O₂ a 15 atmósferas, restituyendo el consumo del mismo de modo que la presión se mantenga entre 10 y 15 atmósferas. Al cabo de 2 horas de reacción se cromatografía la solución y se cuantifican los productos: los resultados se indican en la Tabla 7.

TABLA 7



10 Donde - X = H, alquilo, OR, (R=alquilo)

Y = H, alquilo

Prueba	Hydrocarburo	Conversión %	A %	B %	C %	D %
43	Tolueno	40	75	15	-	10
44	Mesitileno	30	65	16	2	15
45	p-xileno	25	60	5	-	30 + 5 % ac. tereftálico
46	p-metoxitolueno	30	75	4,5	1	18
47	Etilbenceno	30	60	12	-	25
48	2-metiltiofeno	30	85	-	3	11

20 EJEMPLOS 49-60

En un autoclave de vidrio, provista de agitador magnético así como de una porción superior con manómetro y entrada para los gases, se introducen 75 cc de ácido acético, 2,5 cc de sustrato, 0,2 g de litio nitrato, 0,4 g de sodio bromuro y 0,2 g de sodio acetato. Se presioniza a 4 atmósferas de oxígeno y se sumerge en baño termostático a 120°C.

La andadura de la reacción es seguida mediante la dis-

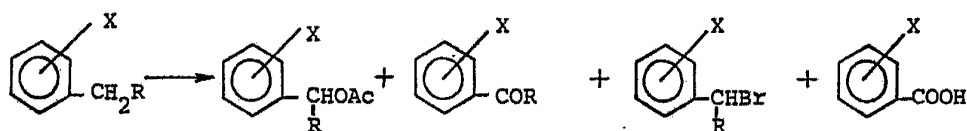
minución manométrica de presión.

El consumo de oxígeno es restituido de manera que se mantenga la presión entre 4 y 3 atmósferas.

Después del tiempo de reacción indicado en la tabla, la mezcla de reacción es analizada mediante gascromatografía y espectrometría de masa, identificando los productos obtenidos en comparación con estándares auténticos. Los resultados se indican en la Tabla 8.

TABLA 8

10



X = H, CH₃, OCH₃, NO₂

R = H, Alquilo

15

Nº Prueba	Sustrato	Tiempo horas	Conversión	Acetato (% conv.)	Cetona o Aldehído (% conv.)	
49	Tolueno	3	87	61	18	
50	Tolueno	1	25	68	20	
51	o-Xileno	0,5	56	63	10	
20	52	p-Xileno	2	54	75	20
53	p-Metoxitolueno	3	30	21	5	
54	Etilbenceno	2	20	65	25	
55	n-Propilbenceno	3	30	60	35	
56	iso-Propilbenceno	2	60	-	30*	
25	57	p-Nitrotolueno	3	20	20	70
58	2-Metilpiridina	3	40	10	5	
59	3-Metilpiridina	3	40	5	7	
60	4-Metilpiridina	3	75	5	10	

TABLA 8 (Continuación)

	Nº Prueba	Bromuro Bencil (% conv.)	Bromuratos en Anillo (% conv.)	Otros (% conv.)
5	49	10	<4	Vestigios
	50	10	2	< 5 %
	51	18	5	Vestigios
	52	Vestigios	2	Vestigios
	53	-	73	Vestigios
10	54	-	3	Vestigios
	55	-	4	Vestigios
	56	-	-	65(**)
	57	-	-	
	58	-	-	80(***)
15	59	-	-	81(***)
	60	-	-	84(***)



(**) α -metilestireno

(***) Acido picolínico

20 EJEMPLOS 61-69

En los Ejemplos 49-60 pueden observarse casos en los que se tiene bromuración en anillo.

Se ha comprobado que tal bromuración puede hacerse pre-
valente en el caso en que existan sustituyentes capaces de
25 activar el anillo.

Las reacciones se llevan a cabo según las modalidades de los Ejemplos 49-60, pero empleando las siguientes cantidades

de reactivos: ácido acético 7,5 cc, sustrato 2,5 cc (6 2 g en el caso de sólidos), sodio bromuro 1 g, litio nitrato 0,2 g, sodio acetato 0,2 g.

5 Al final de la reacción, después de haber desmezclado con agua la mezcla de reacción y haber separado la fase orgánica, los productos son purificados mediante destilación (o cristalización si son sólidos).

10 La identificación se produce mediante gascromatografía, espectrometría de masa, NMR, IR, punto de ebullición (o de fusión), efectuando la comparación con muestras auténticas.

Los resultados se indican en la Tabla 9.

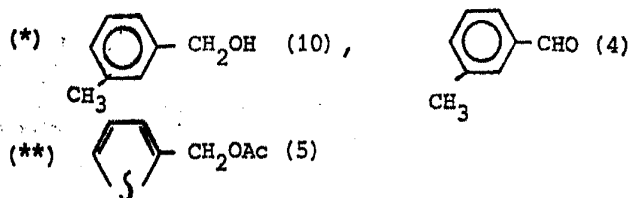
TABLA 9

PRUEBA Nº	SUSTRATO	CONVERSION RESPECTO A Br ⁻ (%)	TIEMPO horas
15	61 Anisol	100	0,5
	62 Acetanilida	90	1
	63 m-Xileno	100	0,5
	64 Mesitileno	95	0,5
20	65 Dureno	98	0,5
	66 Naftaleno	100	1
	67 2-Metiltiofeno	95	0,5
	68 Acido salicilico	30	2
	69 Benceno	15	5

25 TABLA 9 (Continuación)

PRUEBA Nº	PRODUCTO (% SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO)	OTROS
61	p-Bromoanisol (98)	Vestigios
62	p-Bromoacetanilida (80)	Vestigios

	63	1-Bromo 2,4-Dimetilbenceno (85)	(*)
	64	1-Bromo 2,4,6-Trimetilbenceno (95)	Ausentes
	65	1-Bromo 2,3,5,6-Tetrametilbenceno (98)	Ausentes
	66	1-Bromonaftalina (95)	Vestigios
5	67	2-Metil, 5-Bromotiofeno (90)	(**)
	68	Ac.5-Bromosalicilico (60)	
	69	Bromobenceno (98)	Ausentes



10 EJEMPLOS 70-73

La distribución de los productos es influenciada notablemente por la naturaleza del catión de las sales empleadas para la reacción.

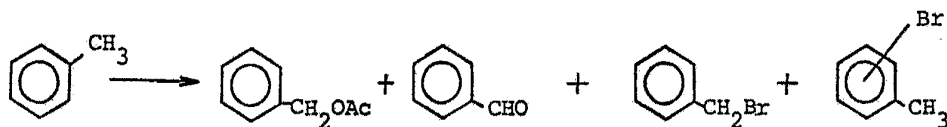
15 En una pequeña autoclave equipada como en los Ejemplos 49-60 se introducen 7,5 cc de ácido acético, 2,5 cc de sustrato, 3,3 mM de bromuro, 2,0 mM de nitrato, 2,0 mM de acetato.

En cuanto al resto se opera como en los Ejemplos 49-60.

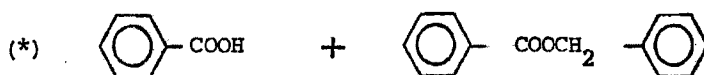
20 Como ejemplo no limitativo se indican en la Tabla 10 los resultados obtenidos con el tolueno.

TABLA 10:

TABLA 10



Nº PRUEBA	M ⁺	CONV. %	TIEMPO (horas)	ALDEHIDO % conv.	ACETATO % conv.	BROMURO DE BENCILLO (% conv.)	BROMO TOLUENO (% conv.)	OTROS (*)
70	Li ⁺	90	2	15	54	19	10	Vestigios
71	Na ⁺	59	2	16	38	32	6	Vestigios
10 72	K ⁺	55	2	26	48	17	8	Vestigios
73	(CH ₃) ₄ N ⁺	88	2	20	70	7	4	Vestigios



EJEMPLOS 74-77

La concentración de reactivos puede hacer variar, incluso notablemente, la composición de los productos y la conversión, sin que se pretenda con ello afirmar que un aumento de conversión deba correlacionarse con un aumento de productos de más elevado grado de oxidación (por ejemplo los aldehidos).

Los siguientes ejemplos se refieren al p-metoxi tolueno y al tolueno, sin ser limitativos.

EJEMPLO 74: ácido acético 7,5 cc, tolueno 5 cc, sodio bromuro 0,4 g, sodio acetato 0,5 g, litio nitrato 0,1 g.

EJEMPLO 75: como en el Ejemplo 74, excepción hecha del sodio bromuro (0,2 g).

25 EJEMPLO 76: como en el Ejemplo 53.

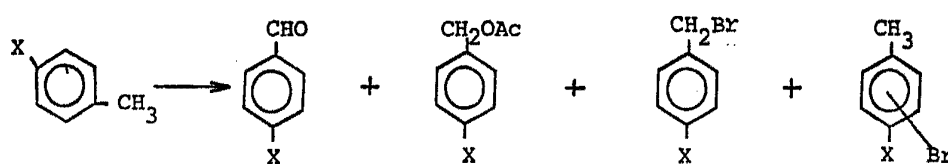
EJEMPLO 77: como en el Ejemplo 53, excepción hecha del

ácido acético (5 cc) y del p-Metoxitolueno (7 cc).

Las modalidades de operación son las mismas que en los Ejemplos 49-60 y los resultados se indican en la Tabla 11.

5

TABLA 11



X = H, CH₃O

10

Nº PRUEBA	SUSTRATO	TIEMPO (horas)	CONV. %	ACETATO BENCILICO % CONV.	ALDEHIDO % CONV.
74	TOLUENO	3	45	68	18
75	TOLUENO	3	30	39	33
15 76	P.METOXI TOLUENO	3	30	21	5
77	P.METOXI TOLUENO	3	25	43	17

TABLA 11 (Continuación)

20

Nº PRUEBA	BROMURATO EN ANILLO % CONV.	BROMURO BENCILICO % CONV.	OTROS (% conv.)
74	2	12	VESTIGIOS
75	8	20	VESTIGIOS
76	73	-	VESTIGIOS
77	40	-	VESTIGIOS

25

EJEMPLOS 78-84

La naturaleza del disolvente puede ser importante, ante todo con sustratos particulares, para determinar la naturaleza de los productos de reacción.

Por ejemplo, si la oxidación del tolueno se efectúa en ausencia de ácido acético, se tiene prácticamente sólo aldehído benzoico con cantidades menores de alcohol bencílico (en ácido acético el alcohol, en forma de acetato, es el producto prevalente). Con el p-metoxitolueno, el producto bromurado sobre el anillo aromático, presente en fuertes cantidades con ácido acético (Ej. 53), desciende a niveles de vestigios cuando el disolvente es el propio p-metoxitolueno (o un disolvente poco polar). En este caso, el producto principal es el aldehído anísico, un compuesto preciado.

Sin embargo, es esencial que el bromuro y el nitrato sean utilizados en una forma soluble, al menos en parte, en el disolvente preseleccionado.

Muy útiles han demostrado ser, con los disolventes orgánicos, las sales del tipo $R^1R^2R^3R^4MX$, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son radicales alquílicos o arílicos, iguales o diferentes entre sí, adecuadamente seleccionados en función de la solubilidad y estabilidad en el medio preseleccionado; M puede ser N, P, As; X es un anión orgánico o inorgánico (mejor si es NO_3^- ó Br^-).

Muy adecuadas han demostrado ser, ante todo cuando el disolvente es escasamente polar (por ejemplo cuando el disolvente y el sustrato coinciden), las sales $(C_4H_9)_4NBr$, $(C_4H_9)_4PBr$, $(C_4H_9)_4N(NO_3)$, $(C_4H_9)_4P(NO_3)$, $(C_{16}H_{33})(C_4H_9)_3PBr$, $(C_{16}H_{33})(C_4H_9)_3P(NO_3)$, $(C_{16}H_{33})(C_4H_9)_3NBr$, etc.

Como ejemplos se expone lo hallado con el tolueno, el p-xileno y el p-metoxitolueno, operando como en los Ejemplos 49-60: disolvente 7,5 cc, sustrato 2,5 cc (si el sustrato es

también el disolvente, se utilizan del mismo 10 cc),
 HNO_3 mM 3, $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{PBr}$ mM3, tiempo de reacción 3 horas.

Los resultados se describen en la Tabla 12.

TABLA 12

5	PRUEBA	DISOLVENTE	SUSTRATO	CONV. %	ALCOHOL BENCILICO (% CONV.)
	78	O-DICLOROBENCENO	TOLUENO	30	15
	79	DIOXANO	TOLUENO	36	20
10	80	ACETONITRILLO	TOLUENO	40	5
	81	NITROBENCENO	TOLUENO	39	12
	82	TOLUENO	TOLUENO	81	VESTIGIOS
	83	p-XILENO	p-XILENO	63	2
	84	p-METOXITOLUENO	P-METOXITOLUENO	55	-

15 TABLA 12 (Continuación)

	PRUEBA	ALDEHIDO (% CONV.)	BROMURO DE BENCILLO (% CONV.)	BROMURATO EN ANILLO	OTROS
	78	75	5	VESTIGIOS	VESTIGIOS
20	79	60	18	VESTIGIOS	VESTIGIOS
	80	85	7	VESTIGIOS	VESTIGIOS
	81	78	4	VESTIGIOS	VESTIGIOS
	82	95	3	2	VESTIGIOS
	83	84	12	2	VESTIGIOS
25	84	96	2	2	VESTIGIOS

EJEMPLOS 85-87

La oxidación de la cadena lateral puede ser favorecida, con respecto a la bromuración del núcleo, haciendo reaccionar un sistema bifásico constituido por una fase orgánica en que está disuelta la sal $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4$ MX (definida

como en los Ejemplos 78-84) y por una fase acuosa conteniendo iones H^+ , NO_3^- , Br^- en concentración adecuada.

La presencia de la sal $R^1R^2R^3R^4MX$ es esencial cuando se trata de sustratos cuyo núcleo aromático está activado; en efecto, en ausencia de la misma se obtiene preferentemente la bromuración del núcleo.

Es particularmente ventajoso utilizar este método si se desean obtener de manera sencilla compuestos carbonílicos apreciados con rendimiento y pureza elevados, tales como el anisoldehído, a partir del alquilaromático correspondiente.

Para mayor simplicidad, en estos casos, la sal cuaternaria puede ser introducida como bromuro, los iones NO_3^- y Br^- como sales o ácidos solubles en agua y la acidez de la fase acuosa ser ajustada de modo adecuado mediante la adición de ácidos minerales (HBr , HNO_3 , H_2SO_4 , etc.) o bases fuertes ($NaOH$, KOH , etc.) según el pH que se desee. Debe observarse que el pH no debe ser demasiado ácido, si se desea evitar la bromuración sobre el núcleo.

Como ejemplos no limitativos se indica cuanto se ha encontrado en relación con el p-metoxitolueno.

EJEMPLO 85:

p-metilanisol (50 cc) conteniendo 2,5 g de $(C_{16}H_{33})$
 $(C_4H_9)_3PBr$ es puesto en contacto con 5 cc de agua en los cuales están disueltos HBr 9 N (0,75 cc), $NaBr$ (0,45 g), $LiNO_3$ (0,2 g).

Se operará como en los Ejemplos 49-60 (vigilando que exista una buena agitación), con un tiempo de reacción de 3 horas. Se obtienen 0,1 moles de anisaldehído, 0,002 moles

de bromurato sobre el núcleo, 0,003 moles de ácido anísico.

EJEMPLO 86:

p-metoxitolueno (50 cc) y 5 cc de agua en los cuales
están disueltos HBr 9N (0,75 cc), Na Br (0,45 g), LiNO₃
5 (0,2 g), se hacen reaccionar durante 3 horas con las mismas
modalidades de los Ejemplos 49-60.

Se obtienen 0,012 moles de bromo, p-metoxitolueno,
anisaldehído 0,008 moles.

EJEMPLO 87:

10 p-metilanisol (50 cc) conteniendo 2,5 g de (C₁₆H₃₃)
(C₄H₉)₃ PBr y 5 cc de agua en los que están disueltos HBr₉N
(0,25 cc), NaBr (0,92 g) LiNO₃ (0,2 g), se hacen reaccionar
durante 3 horas según las modalidades de los Ejemplos 49-60.

Se obtienen 0,09 moles de anisaldehyde, bromurato en
15 vestigios, ácido anísico 0,002 moles.

EJEMPLOS 89-91

Las reacciones se verifican también a temperaturas más
bajas, en condiciones extremadamente suaves. Debe observarse
que, en este caso, puede obtenerse una diversa distribución
20 de los productos.

Los siguientes ejemplos se refieren al anisol y al
ortoxileno, sin ser limitativos.

En el primer caso se introducen en la pequeña autoclave
ácido acético (7,5 cc), anisol (5 cc), litio bromuro (0,9 g),
25 litio acetato (0,3 g), litio nitrato (0,2 g).

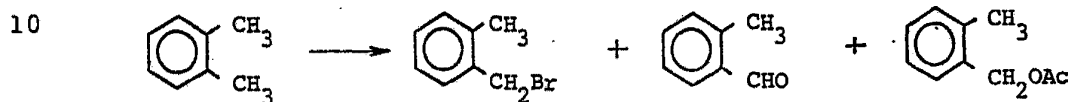
En el segundo caso se introducen ácido acético (7,5 cc),
O-xileno (2,5 cc), litio bromuro (0,45 g), litio nitrato
(0,2 g), litio acetato (0,3 g).

Los resultados se ilustran en las Tablas 13 y 14, respectivamente.

TABLA 13

Nº PRUEBA	SUSTRATO	TEMP. °C	CONVERSIÓN %	TIEMPO HORAS	PRODUCTO (% CONV.)	OTROS
5 88	ANISOL	80	99	1	P-BROMOANISOL (98)	VESTIGIOS
89	ANISOL	50	96	2	P-BROMOANISOL (98)	VESTIGIOS

TABLA 14



Nº PRUEBA	SUSTRATO	TEMP. °C	TIEMPO HORAS	CONVERSIÓN %	ACETATO % CONV.	ALDEHIDO % CONV.	BROMURO % CONV.	OTROS
90	O-XILENO	80°	2	31	8	21	64	7
15 91	O-XILENO	50°	3	15	36	15	45	4

EJEMPLO 92

El nitrato puede ser sustituido por el nitrito, sin que ello modifique la andadura de la reacción.

20 El ejemplo se refiere al tolueno, sin ser limitativo, y se lleva a cabo con las mismas modalidades del Ejemplo 49, excepción hecha del nitrato, el cual es sustituido por el nitrito sódico (0,2 g).

El resultado es similar al del Ejemplo 49:

25 Conversión 78 %, benzaldehído 12 %, bencilacetato 65 %, bencilbromuro 17 %, bromotolueno 7 %.

EJEMPLOS 93-94

Las reacciones de sustitución del anillo pueden ser efectuadas también con otros halógenos en las mismas condiciones de los Ejemplos 61-69, sustituyendo el bromuro por otros halogenuros, por ejemplo NaCl o NaI.

Como ejemplos no limitativos se indica, en la Tabla 15, todo lo encontrado en la halogenación del anisol.

TABLA 15

PRUEBA	HALOGENURO	TIEMPO (h)	CONV. %	PRODUCTOS (% SOBRE LA CONVERSION)	OTROS
93	NaCl	5	25	P-CLOROANISOL (75), O-CLOROANISOL (15)	VESTIGIOS
94	NaI	0,5	100	P-YODOANISOL (99)	VESTIGIOS

EJEMPLOS 95-98

Se ha comprobado que la conversión, el rendimiento y la naturaleza de los productos no son influenciados por la presencia o ausencia de agua en la masa de reacción. Los ejemplos reseñados se refieren a la oxidación del tolueno y a la bromuración del anisol, sin ser limitativos.

EJEMPLO 95

Se opera como en el Ejemplo 49, pero utilizando reactivos y disolventes adecuadamente anhidrificados según los métodos de la literatura. Dentro de los límites de los errores experimentales se obtienen los mismos resultados.

EJEMPLO 96

Se opera como en el Ejemplo 95, pero añadiendo desde el comienzo 0,5 cc de anhídrido acético, a fin de consumir el agua de reacción, a medida que va formándose.

Los resultados que se obtienen son los mismos que los de los Ejemplos 49 y 95.

EJEMPLO 97

5 Se opera como en el Ejemplo 61, pero recurriendo a reactivos y disolventes anhidrificados según los métodos de la literatura.

Los resultados obtenidos son los mismos que los del Ejemplo 61, dentro de los límites de los errores experimentales.

10 EJEMPLO 98

Se opera como en el Ejemplo 97, añadiendo al comienzo 0,5 cc de anhídrido acético. Se obtienen resultados iguales a los de los Ejemplos 61 y 97.

EJEMPLOS 99-107

15 En un autoclave de acero inoxidable, interiormente revestida de teflón y provista de manómetro, entrada para los gases y agitador magnético, se cargan 20-25 cc de tolueno, 20 cc de ácido acético, y 1 mmol de una sal de hierro y un bromuro de un metal alcalino en la relación estequiométrica
20 entre los dos metales comprendida entre 4 y 8.

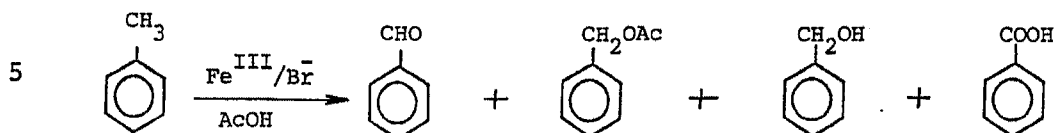
Se presioniza el sistema entre 5 y 15 atmósferas con O_2 puro y se sumerge el autoclave en un baño termostatzado a 150°C.

25 La andadura de la reacción es seguida evaluando la variación del oxígeno absorbido en el curso del tiempo.

Al término de las pruebas, los productos son identificados y cuantificados mediante g.l.c. en presencia de un estándar interno.

La Tabla 16 resume los resultados obtenidos en las pruebas efectuadas con el tolueno.

TABLA 16



Donde Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$

10

PRUEBA	HIDROCARBURO	CONVER- SION %	TIEMPO horas	% BENZAL- DEHIDO	% ACETATO DE BENCILO	% ACIDO BENZOICO
99	TOLUENO	35	2	59	11	20,3
100	"	25	6	33	57	5,7
101	"	25	3	42	46	< 1
102	"	75	0,4	26	13	59
15	103	"	65	0,4	38	22
104	"	75	0,4	35	29	30
105	"	55	1	54	38	< 1
106	"	40	2	66	33	-
107	"	95	3	31	11	57

20 TABLA 16 (Continuación)

PRUEBA	% ALCOHOL BENCILICO	% BROMURATOS SOBRE EL ANILLO	CAT.	P_{O_2} atm	
99	9,7	Vestigios	$\text{FeCl}_3/\text{LiBr}$	3/5	
25	100	3	0,3	$\text{Fe acetato}/\text{LiBr}$	3/5
101	5	7	$\text{Fe acetato}/\text{LiBr}$	15-25	
102	2	Vestigios	$\text{FeCl}_3/\text{LiBr}$	15-25	
103	7	"	$\text{FeCl}_3/\text{NaBr}$	15-25	
104	6	"	FeCl_3/KBr	15-25	

105	7	-	Fe ^{II} oxalato/LiBr	15-25
106	< 1	-	Fe ⁰ /HBr/LiBr	15-25
107	-	-	Fe ⁰ /LiBr	15-25

EJEMPLOS 108-117

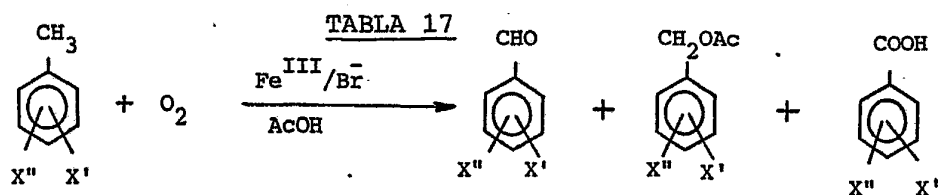
5 Los ejemplos reseñados en la Tabla 16 se refieren a resultados relativos a pruebas efectuadas con el tolueno.

El "screening" ha sido extendido a alquiaromáticos presentando en el anillo grupos metílico, metoxílicos diversamente sustituidos.

10 Las pruebas se han efectuado según las mismas modalidades y condiciones operativas de presión y temperatura expuestas en los Ejemplos 99-107.

Se utilizan, además de bromuros de metales alcalinos, también bromuros de tetraalquilamonio.

15 Los resultados se indican en la Tabla 17.



20 X' = OCH₃, CN₃
X'' = H, CH₃-

25

PRUEBA	HIDROCARBURO	CONV. %	TIEMPO HORAS	% ALDEHIDO SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	% ACETATO SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO
108	O-XILENO	55	2	45	47
109	p-XILENO	60	1,5	50	25
110	"	80	1	35	45
111	p-METOXI-TOL.	20	3	60	5

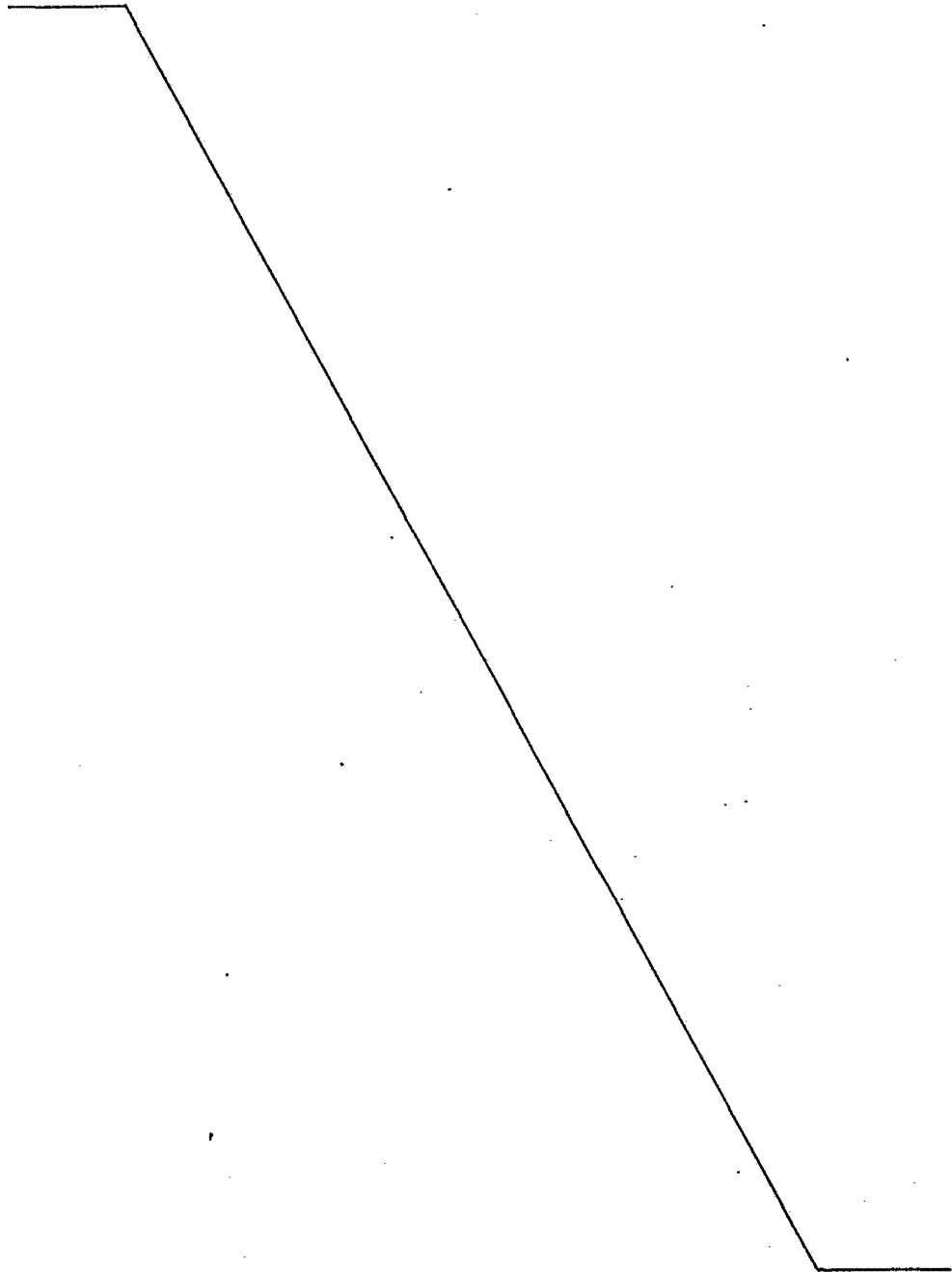
	112	p-METOXI-TOL.	30	4	53	44
	113	"	40	3	41	36
	114	MESITILENO	30	1,5	55	10
	115	"	70	1,5	34	18
5	116	1-METIL NAFTALINA	70	1	20	15
	117	2-METIL NAFTALINA	30	4	25,5	12

TABLA 17 (Continuación)

	PRUEBA	% ACIDO SOBRE PRODUCTO CONVERTIDO	OTROS PRODUCTOS	BROMURATOS %	CATALIZADOR
	108	3	-	Vestigios	Fe ^{II} (oxalato)/L
	109	25	-	"	FeCl ₃ /LiBr
15	110	20	-	"	Fe ⁰ /LiBr
	111	5	-	30	FeCl ₃ /LiBr
	112	1	-	2	Fe ^{III} /NBut ₄ ⁺ /Br ⁻
	113	17	6	-	Fe ⁰ /N But ₄ ⁺ /Br ⁻
	114	20		15	Fe ^{III} /LiBr
20	115	45		2	Fe ^{III} /N But ₄ ⁺ /Br ⁻
	116	60	Vestigios	2	Fe ^{III} /LiBr
	117	60	Vestigios	2,5	Fe ^{III} /LiBr

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así
 como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que
 todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio funda-
 25 mental puede quedar sometido a variaciones de detalle. También
 se hace constar que esta invención corresponde a la descrita
 en la Solicitud de Patente N^o 25924 A/78, depositada en
 Italia en 20 de Julio de 1978, cuya prioridad se reivindica

de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor,
siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Inven-
ción, por veinte años, lo que queda resumido en las siguien-
tes reivindicaciones:



REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la funcionalización de sustra-
tos aromáticos y heterocíclicos, particularmente de hidrocar-
buros aromáticos y/o compuestos heterocíclicos, caracteri-
5 zado porque se hacen reaccionar los sustratos en los que se
esté interesado con oxígeno molecular, iones halogenuros y
un par redox.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, carac-
terizado porque el par redox se selecciona de entre los
10 pares con un potencial de oxidación estándar negativo
comprendido entre 0 y -1,50 voltios.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones prece-
dentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo
a partir de una cantidad de sustrato tal que la relación
15 entre el número de gramoiones (gramomoles) del componente
del par redox introducido en el sistema y el número de
gramomoles del sustrato sea menor o igual a 1.

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones preceden-
tes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
20 presencia de una cantidad de iones halogenuros tal que la
relación entre el número de gramoiones (gramomoles) del
componente del par redox introducido en el sistema y el
número de gramoiones de halogenuro sea mayor o igual a
0,001.

25 5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones preceden-
tes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en
presencia de un disolvente seleccionado de entre los ácidos
carboxílicos, los alcoholes, los éteres, los ésteres, los

nitrilos, los hidrocarburos alifáticos y aromáticos y sus derivados diversamente sustituidos.

5 6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido entre 30 y 200°C.

7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un intervalo de presiones de oxígeno comprendido entre 1 y 30 atmósferas.

10 8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a partir de un sustrato aromático y/o heterocíclico preferiblemente seleccionado de entre: benceno, tolueno, orto-meta y para-xileno, etilbenceno, p-nitrotolueno, p-metoxitolueno, 15 n-propilbenceno, p-cresilacetato, ácido salicílico, difenilmetano, anisol, acetanilida, mesitileno, naftaleno, dureno, 2-metiltiofeno, α -picolina, β -picolina, γ -picolina.

20 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque la reacción consiste en una reacción de oxidación, constituyendo el par redox y el ion halogenuro un catalizador de oxidación.

25 10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque la reacción consiste en una reacción de halogenación, constituyendo el par redox y el ion halogenuro un catalizador de halogenación.

11^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA FUNCIONALIZACION DE SUSTRATOS

AROMATICOS Y HETEROCICLICOS,
tal y como queda descrito y reivindicado en la presente
memoria que consta de treinta y seis hojas mecanografiadas
por una sola cara.

BARCELONA, 20 de Julio de 1979.

ANIC S.p.A.
P.P.
J. M. GOMEZ-ACEBO Y POMBO
P. p. Eds.: E. Ferragüela Corón

