

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 265**

51 Int. Cl.:

C07D 317/68 (2006.01)

C07C 45/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015 PCT/IB2015/053112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16103058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015 E 15728614 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3237394**

54 Título: **Proceso eficiente para la síntesis de benzaldehídos alcoxi sustituidos**

30 Prioridad:

23.12.2014 IN 4124MU2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.03.2021

73 Titular/es:

ANTHEA AROMATICS PRIVATE LIMITED

(100.0%)

R-81/82 TTC INDUSTRIAL AREA RABALE MIDC

MAHARASHTRA - 400701

NAVI MUMBAI, IN

72 Inventor/es:

MOHAPATRA, MANOJ KUMAR;

BENDAPUDI, RAMAMOHANRAO;

MENACHERRY, PAUL VINCENT y

PAUL, VINCENT

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 811 265 T3

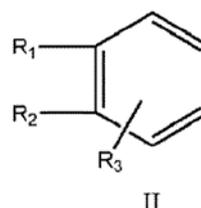
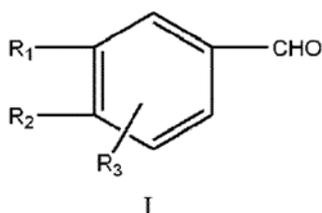
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso eficiente para la síntesis de benzaldehídos alcoxi sustituidos

Campo de la tecnología

5 En la presente memoria se divulga un proceso eficiente, económico, industrialmente ventajoso, directo para la síntesis de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I en forma sustancialmente pura y de elevado rendimiento, a partir de los correspondientes bencenos alcoxi sustituidos de Fórmula II.



En el que R_1 , R_2 y R_3 son independientes entre sí,

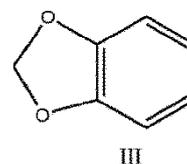
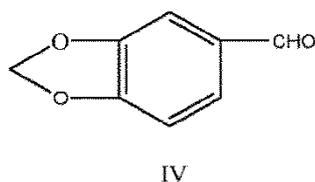
10 R_2 representa el grupo alcoxi $-OR$, en el que R es un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que n es 1, 2, 3 o 4,

15 R_1 representa H, R o $-OR$, en el que R es un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por $-O-(CH_2)_n-O-$ en el que n es 1, 2, 3 o 4,

20 y R_3 es un sustituyente en cualquier posición del anillo aromático distinta de las posiciones 1, 3 y 4 y representa H, R, $-OR$, en el que R es un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o insustituido, o R_3 representa un halógeno seleccionado entre Cl, Br, I, o un grupo que contiene nitrógeno seleccionado entre CN, NO_2 , NH_2 , $-CONH_2$.

25 En la presente memoria se define un proceso químico directo como una secuencia de reacciones que son llevadas a cabo *in situ*, preferiblemente en un único medio disolvente, y que no requiere la recuperación del disolvente ni/o el aislamiento/la purificación en etapas intermedias para proporcionar el producto deseado en forma sustancialmente pura y de elevado rendimiento.

30 Cuando R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi y R_3 es H entonces el compuesto de Fórmula I representa heliotropina, también denominada piperonal o 3,4-metilendioxi-benzaldehído que está representado por un compuesto de Fórmula IV. Dicho compuesto de Fórmula IV se prepara usando metilendioxi-benceno de Fórmula III como material de partida.



35 El proceso divulgado en la presente memoria permite el uso de un único disolvente orgánico como medio de reacción, y no requiere la eliminación del disolvente ni/o el aislamiento/la purificación en cualquier etapa intermedia, minimizando, así, las operaciones unitarias y las pérdidas por manipulación durante operaciones a escala industrial. Como resultado, en estas condiciones simplificadas del proceso, se pueden obtener los benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I en forma sustancialmente pura y de elevado rendimiento a partir de los correspondientes bencenos alcoxi sustituidos de Fórmula II. Por ejemplo, cuando se selecciona un hidrocarburo aromático tal como tolueno como disolvente, entonces, el metilendioxi-benceno de Fórmula III se convierte a través de un proceso químico directo en heliotropina sustancialmente pura (más del 95%) de Fórmula IV con un rendimiento de 40 aproximadamente 80% sin la recuperación del disolvente, ni/o el aislamiento/la purificación en etapas intermedias.

Antecedentes

Los benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I son una clase importante de compuestos que pueden usarse de diversas formas en las industrias químicas, agroquímicas, farmacéuticas y cosméticas, y estos también son usados como compuestos intermedios en la preparación de otros compuestos conocidos. Por ejemplo, se usa 3,4-

- metilendioxi benzaldehído, también denominado heliotropina o piperonal, de fórmula IV en aplicaciones para fragancias y aromas, y también como un compuesto intermedio para la preparación de moléculas farmacológicas tal como Tadalafil™, así como agroquímicos. Otros ejemplos incluyen 3,4-dimetoxibenzaldehído, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 3,4-etilendioxi-benceno que son compuestos intermedios en la síntesis de compuestos intermedios farmacéuticos activos. La pureza requerida del producto depende de la aplicación específica; sin embargo, es preferible tener el material en forma sustancialmente pura (más del 95%).
- El proceso convencional para preparar heliotropina (piperonal), divulgado en la técnica anterior comprende isomerizar y oxidar safrol contenido en el aceite esencial de *Ocotea cymbarum* (divulgado en la patente US 2916499). Sin embargo, este proceso tiene la desventaja de que el suministro y el precio de la materia prima son inestables debido a su dependencia de los recursos naturales. Por lo tanto, son preferibles los procesos basados en materias primas sintéticas.
- Hay diversos procedimientos químicos divulgados en la técnica anterior para la síntesis de benzaldehídos alcoxi sustituidos.
- La solicitud de patente japonesa 156867/77 divulga un proceso para la preparación de heliotropina, que comprende la formilación de metilendioxi-benceno usando N-metil formilida. Sin embargo, se recupera de 50 a 60% de 1,2-metilendioxi-benceno, y el consumo energético es muy elevado y, por lo tanto, esto no es ventajoso para un proceso industrial.
- J. Gen. Chem 8, 975 (1938) y la patente británica 1538214 divulgan el proceso de clorometilación para la preparación de heliotropina que comprende la clorometilación de metilendioxi-benceno para obtener cloruro 3,4-metilendioxi-bencílico al que, a su vez, se hace reaccionar con sal de metal alcalino de 2-nitropropano para obtener heliotropina. El rendimiento del producto final es de 55-60% con respecto al metilendioxi-benceno y también se forma una gran cantidad de un material similar al alquitrán como producto derivado.
- El documento BE877911A1 divulga un proceso para convertir metilendioxi-benceno en ácido mandélico que, a su vez, se convierte en el correspondiente benzaldehído. El rendimiento obtenido es muy bajo.
- El documento US4942240A divulga un proceso para la preparación de benzaldehído y análogos del mismo que comprende hacer reaccionar haluro aromático con una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono en presencia de un metal noble basado en un catalizador.
- El documento US4605749A divulga un proceso para la preparación de aldehídos aromáticos, en el que se usa el correspondiente haluro de arilo como material de partida. El proceso divulgado en el mismo comprende hacer reaccionar haluro de arilo con monóxido de carbono a presiones supraatmosféricas en presencia de un donador de hidrógeno, una base y un catalizador.
- El documento US4335263A divulga un proceso para la preparación de aldehídos aromáticos, en el que se convierte un haluro bencil sustituido obtenido como un producto intermedio en el correspondiente benzaldehído oxidando dicho haluro bencílico. El proceso divulgado en el mismo comprende múltiples etapas para la preparación de haluro metilendioxi-bencílico y el producto final obtenido tiene el rendimiento de 55,8% en p/p con respecto al bromuro metilendioxi-bencílico. No hay mención de la pureza ni del rendimiento de la heliotropina.
- El documento JP3282338B2 divulga un proceso para la preparación de heliotropina, en el que se oxida cloruro metilendioxi-bencílico con un ácido hipohalógeno en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un sistema de dos fases de un disolvente orgánico y agua.
- El documento JP62005977A también divulga el proceso para la preparación de heliotropina mediante la electrolización del cloruro metilendioxi-bencílico usando un electrolito como hidróxido de sodio.
- El documento US8618335 divulga un proceso para la preparación de un compuesto de aldehído aromático haciendo reaccionar el correspondiente alcohol metílico aromático con peróxido en presencia de un compuesto metálico de tungsteno o molibdeno, y bien una sal de amonio cuaternario o bien una sal de fosfonio orgánico.
- El documento JP54135770 divulga un proceso para la preparación de heliotropina que comprende hacer reaccionar metilendioxi-benceno con formaldehído y HCl para obtener cloruro metilendioxi-bencílico que es aislado y al que se hace reaccionar con hexametilentetramina usando cloroformo como disolvente para obtener una sal también denominada complejo. Dicha sal es aislada mediante un proceso de filtración y después de disolverse en ácido acético, se la hace reaccionar con amonio para obtener heliotropina. No hay mención de pureza del producto obtenido con el mismo. El proceso divulgado en dicha patente comprende múltiples operaciones tales como la recuperación de disolvente y el asilamiento/la purificación de compuestos intermedios, después de cada etapa de reacción y también requiere el uso de más de un disolvente, y requiere el uso de cloroformo industrialmente inseguro como medio de reacción. No hay mención de la pureza del producto final aislado.
- El documento WO2008023836 divulga un proceso para la preparación de heliotropina que comprende hacer reaccionar metilendioxi-benceno con formaldehído y HCl acuoso en tolueno para obtener cloruro piperonílico con un

rendimiento del 85% con respecto al estándar interno de GC en línea sin mención del rendimiento del material aislado. El disolvente es destilado y se hace reaccionar dicho cloruro piperonílico en un segundo medio de reacción de ácido acético con hexametilentetramina con una proporción molar de 0,25 moles a 1,0 moles por mol de cloruro piperonílico para obtener el complejo de Fórmula A que es descompuesto subsiguientemente para obtener piperonal. El piperonal obtenido es aislado mediante extracción con acetato etílico. El proceso divulgado en el mismo implica el uso de múltiples disolventes, así como el aislamiento/la purificación en etapas intermedias. Además, no se menciona la pureza del producto final obtenido.

E. Profit y otros, Journal für praktische Chemie, (1956), vol. 3, páginas 274 - 277, y el documento EPD000537 divulgan procesos para preparar aldehídos mediante la clorometilación de una molécula, la subsiguiente reacción con hexametilentetramina y la descomposición de la sal para obtener los correspondientes aldehídos.

Angyal S J, Organic Reaction, XX, XX, vol. 8, páginas 197-217 divulga la formación de sal de hexamonio de los correspondientes cloruros bencílicos alcoxi sustituidos.

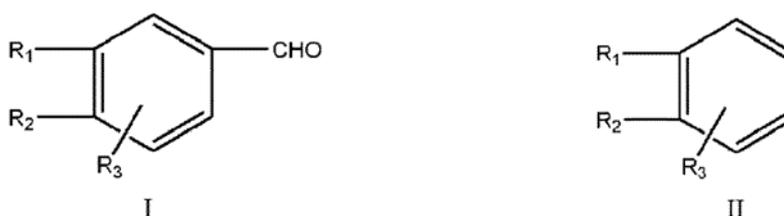
Todos los procesos divulgados en la técnica anterior y descritos en lo que antecede, requieren múltiples operaciones unitarias tales como la recuperación del disolvente y/o el aislamiento/la purificación de compuestos intermedios, o son inadecuados por otras razones para una producción industrial a gran escala. Esto necesita el desarrollo de un proceso mejorado para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos que minimice el número de operaciones unitarias, proporcione mejor rendimiento y mayor pureza del producto y minimice el uso del disolvente en comparación con los procesos divulgados los mismos en la técnica anterior, y que sea adecuado para la preparación a escala industrial de benzaldehídos alcoxi sustituidos.

El objeto de la presente invención es proporcionar una solución a los problemas técnicos asociados con la técnica anterior. Teniendo en cuenta dicho objeto, la presente invención proporciona un proceso industrialmente viable y económico, eliminando, así, las dificultades asociadas con los procesos divulgados en la técnica anterior para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I.

Objeto y sumario de la invención

Los inventores de la presente invención divulgan en la presente memoria un proceso eficiente y selectivo para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento, a partir de los correspondientes compuestos de bencenos alcoxi sustituidos de Fórmula II, comprendiendo el uso de un único disolvente en un proceso directo y sin la recuperación del disolvente, el aislamiento y/o la purificación en cualquier etapa intermedia.

El primer aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso directo mejorado para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I a partir de los correspondientes bencenos alcoxi sustituidos de Fórmula II, siendo los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 iguales a lo indicado anteriormente, en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento.



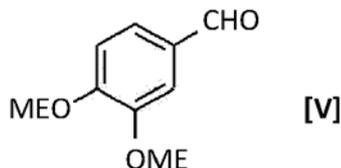
El segundo aspecto de la presente invención es el uso de un único disolvente en un proceso directo, y la eliminación de la necesidad de la recuperación del disolvente durante etapas intermedias, reduciendo, así, el número de operaciones unitarias a escala industrial, minimizando pérdidas por manipulación y aumentando la eficacia.

El tercer aspecto de la presente invención es que no requiere el aislamiento ni/o la purificación en ninguna etapa intermedia, reduciendo, así, las operaciones unitarias, minimizando pérdidas por manipulación y aumentando la eficacia.

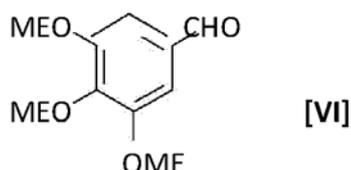
El cuarto aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de heliotropina de Fórmula IV con más de aproximadamente 95% de pureza con aproximadamente 80% de rendimiento.

El quinto aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de heliotropina de Fórmula IV con más de aproximadamente 95% de pureza con aproximadamente 80% de rendimiento a partir de metilendioxi-benceno de Fórmula III, comprendiendo el uso de un único disolvente para todas las etapas de reacción y eliminando la necesidad de aislamiento y/o de purificación en cualquier etapa intermedia.

El sexto aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de 3,4-dimetoxibenzaldehído (también denominado veratraldehído) de Fórmula V, que comprende usar un único disolvente para todas las etapas de reacción y eliminar la necesidad de aislamiento y/o de purificación en cualquier etapa intermedia para obtener el producto final sustancialmente puro y con buen rendimiento.



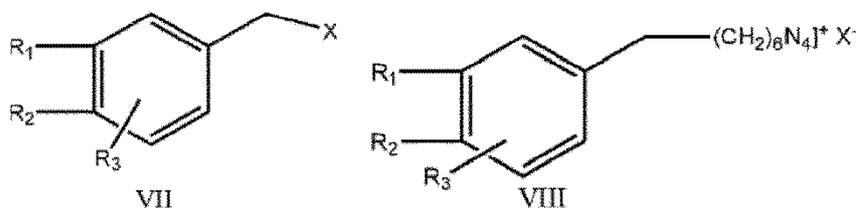
El séptimo aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso químico directo mejorado, económico e industrialmente viable para la preparación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído de Fórmula VI, que comprende usar un único disolvente para todas las etapas de reacción, y eliminar la necesidad de aislamiento y/o de purificación en cualquier etapa intermedia para obtener el producto final sustancialmente puro con buen rendimiento.



Ventajas con respecto a la técnica anterior

El proceso divulgado en la presente memoria tiene las siguientes claras ventajas con respecto a la técnica anterior:

1. Un proceso químico directo, económico e industrialmente viable para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento, a partir de los correspondientes bencenos alcoxi sustituidos de Fórmula II sin el aislamiento del correspondiente haluro bencílico de Fórmula VII y del complejo de Fórmula VIII formado haciendo reaccionar dicho haluro bencílico con hexametilentetramina.



R_1 , R_2 y R_3 son iguales que en el compuesto de fórmula I indicado en lo anterior y X es seleccionado del grupo halo Cl, Br o I.

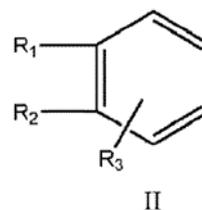
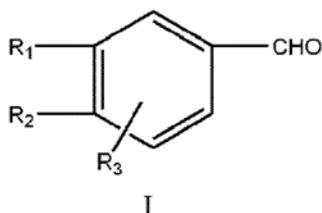
2. El uso de un único disolvente en todo el proceso, que no necesita ser retirado durante todo el proceso hasta el aislamiento del producto final deseado.

3. La eliminación de operaciones unitarias, tales como la recuperación del disolvente, el aislamiento y la purificación en etapas intermedias, haciendo, por lo tanto, que el proceso sea más económico, fácil de operar a escala industrial y el producto obtenido tenga buen rendimiento y tenga forma sustancialmente pura.

4. La preparación de heliotropina de calidad farmacéutica o de perfumería que tiene más del 95% de pureza con más de 80% de rendimiento usando metilendioxiobenceno como material de partida.

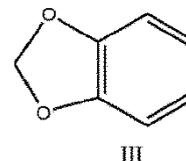
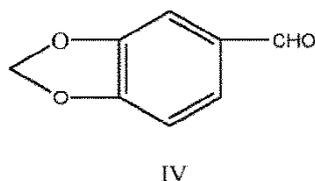
Sumario de la invención

Se divulga en la presente memoria un proceso directo eficiente, económico e industrialmente ventajoso para la síntesis de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento, a partir del correspondiente compuesto de Fórmula II.



En la que R_1 y R_2 y R_3 son iguales, según se ha divulgado en lo anterior.

5 Cuando R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi y R_3 es H, entonces, el compuesto de Fórmula I representa heliotropina, también denominada piperonal, o 3,4-metilendioxi-benzaldehído, y está representado por un compuesto de Fórmula IV. Se prepara dicho compuesto de Fórmula IV usando metilendioxi-benceno de Fórmula III como material de partida.



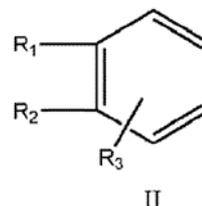
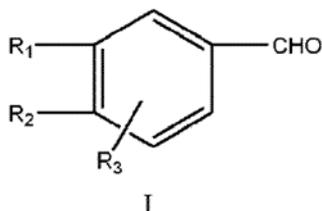
10 El proceso divulgado en la presente memoria puede llevarse a cabo en un único disolvente, y no requiere la eliminación del disolvente ni/o el aislamiento/la purificación en ninguna etapa intermedia, lo que minimiza las operaciones unitarias a escala industrial y reduce pérdidas por manipulación, teniendo como resultado, así, un elevado rendimiento de benzaldehídos alcoxi sustituidos sustancialmente puros de Fórmula I.

Mediante la selección adecuada del disolvente, el compuesto de Fórmula II se convierte en el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido de pureza sustancial y rendimiento elevado.

15 Por ejemplo, cuando se selecciona disolvente orgánico, preferiblemente disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno, como disolvente, entonces, se convierte metilendioxi-benceno de Fórmula III en un proceso químico directo para proporcionar heliotropina de Fórmula IV en forma sustancialmente pura (mayor de 95% pureza) y un elevado rendimiento (aproximadamente 80%). En la presente memoria, se define el proceso químico directo como una secuencia de reacciones que son llevadas a cabo *in situ*, preferiblemente en un único medio disolvente, y que no requiere la recuperación del disolvente ni/o el aislamiento/la purificación en etapas intermedias, para proporcionar el producto deseado en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento.

Descripción detallada

Según uno de sus aspectos, la invención versa sobre un proceso para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I a partir de los correspondientes alcoxi bencenos de Fórmula II,



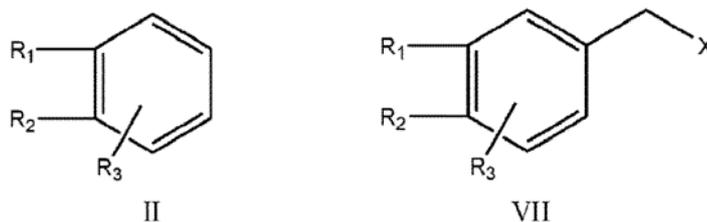
25 en las que R_1 , R_2 y R_3 son independientes entre sí,

R_2 representa el grupo alcoxi -OR, en el que R es un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por -O-(CH₂)_n-O-, siendo n 1, 2, 3 o 4,

30 R_1 representa H, R o -OR, siendo R un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por -O-(CH₂)_n-O-, siendo n 1, 2, 3 o 4,

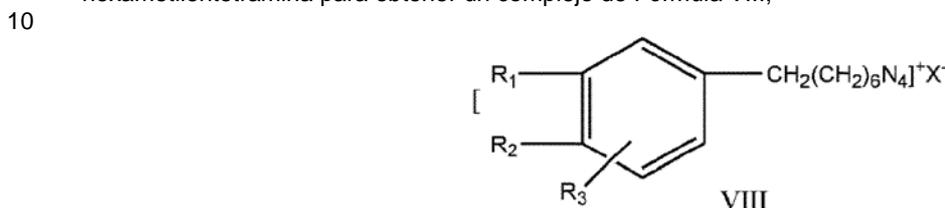
35 y R_3 es un sustituyente en cualquier posición de un anillo aromático distinta de las posiciones 1, 3 y 4 y representa H, R, -OR, siendo R un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, o un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido o R_3 representa un halógeno seleccionado entre Cl, Br, I, o un grupo que contiene nitrógeno seleccionado entre CN, NO₂, NH₂, -CONH₂, en un proceso químico directo, que comprende las etapas de:

a) la halometilación de un material de partida representado por el compuesto de Fórmula II en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula VII;



5 en la que X es un átomo halógeno seleccionado entre Cl, Br e I;

b) poner en contacto la masa resultante de reacción que contiene el compuesto de Fórmula VII con hexametilentetramina para obtener un complejo de Fórmula VIII;



10 c) descomponer dicho complejo de Fórmula VIII para producir el compuesto de Fórmula I, que comprende, poner en contacto dicha masa de reacción de la etapa b) con ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales, en la que se selecciona el ácido mineral del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácido acético acuoso y metales alcalinos seleccionados del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los anteriores;

15 estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a 70% y se mantiene el pH en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6.

20 d) separar la capa de disolvente orgánico de dicha masa de reacción bifásica de la etapa c) que contiene el compuesto de Fórmula I;

25 e) aislar el compuesto sustancialmente puro de Fórmula I con un rendimiento de aproximadamente 80% que comprende la recuperación del disolvente orgánico de dicha fase de disolvente orgánico de la etapa d) seguido por la purificación de la masa en bruto mediante un proceso estándar de purificación.

30 A no ser que se especifique algo distinto, todos los porcentajes y las partes expuestas en la presente memoria son porcentajes en peso. A no ser que se indique algo distinto, el término usado en la presente memoria "un" o "una" incluye uno o más componentes también denominados como reactantes o materiales o disolvente. La presente invención puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en las etapas de reacción o de procesamiento definidas en la presente memoria, a no ser que se indique algo distinto.

35 Ahora, se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, esta invención puede ser realizada de muchas formas diferentes que no deberían entenderse como limitantes a las realizaciones expuestas en la presente memoria. Además, y como un experto en la técnica podrá apreciar bien, la invención puede ser realizada como un procedimiento, un sistema o un proceso.

También se debe entender que la tecnología divulgada en la presente memoria solamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante.

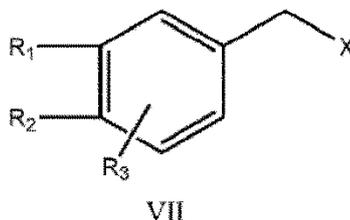
40 El término aproximadamente significa $\pm 10\%$.

La expresión sustancialmente puro significa una pureza superior al 95%.

45 La presente invención versa sobre un proceso mejorado industrialmente aceptable para la preparación de aldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I. La presente invención no solo reduce etapas del proceso y minimiza las operaciones unitarias sino también minimiza la pérdida de rendimiento evitando el aislamiento y/o la purificación de compuestos intermedios para fabricar aldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I en forma sustancialmente pura y con un elevado rendimiento.

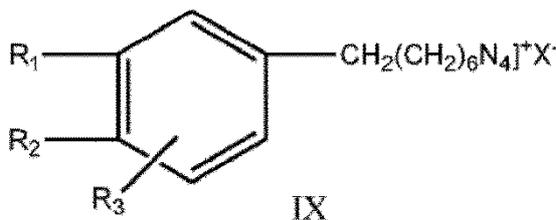
En una realización divulgada en la presente memoria, hay un proceso químico directo para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I, en la que R_1 , R_2 y R_3 son iguales a lo descrito anteriormente; y que comprende:

- 5 poner en contacto el compuesto de material de partida de Fórmula II con formaldehído y un ácido HX (siendo X Cl, Br, o I) en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula VII;



se denomina halometilación a dicho proceso para la preparación del compuesto de Fórmula VII;

- 10 la masa de reacción obtenida de lo anterior que contiene el compuesto de Fórmula VII, tal como sin aislamiento ni/o purificación, es puesta en contacto con hexametilentetramina a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C para obtener un complejo de Fórmula IX;



- 15 poner en contacto dicha masa de reacción de la etapa b) con ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales en la que se selecciona el ácido mineral del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácido acético acuoso y metales alcalinos seleccionados del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los anteriores;

- 20 estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a 70% y se mantiene el pH en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6;

- 25 calentar a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 110°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 90°C durante aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 horas, preferiblemente aproximadamente 8 horas, para descomponer el compuesto de Fórmula IX para producir el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula I;

- 30 seguido de lo cual, se separa la fase de disolvente orgánico que contiene el benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula I de la Fase acuosa mediante decantación. Si se requiere, la fase acuosa puede ser extraída adicionalmente con el mismo disolvente orgánico. Se combinan los extractos del disolvente orgánico y se separa el disolvente y se purifica el producto hasta la pureza requerida mediante el proceso estándar de purificación, preferiblemente en una columna de destilación.

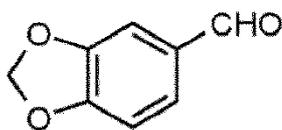
En la presente memoria, se denomina el proceso para convertir el complejo de Fórmula IX en el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula I como la descomposición de dicho complejo de Fórmula IX.

- 35 Se llevan a cabo las etapas de reacción descritas en una realización para el proceso directo para la preparación del compuesto de Fórmula I en un disolvente orgánico. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente orgánico que ha de ser empleado, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos.

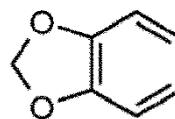
- 40 Se selecciona el ácido representado por la fórmula HX usado en la presente memoria para la preparación del compuesto de Fórmula VII entre HCl, HBr y HI.

En la presente memoria, poner en contacto significa hacer reaccionar, añadir, poner a reflujo, mezclar, agitar.

En otra realización de la presente memoria, se divulga un proceso *in situ* para la preparación de heliotropina de Fórmula IV que comprende:

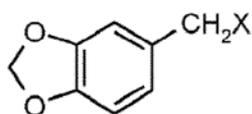


[IV]

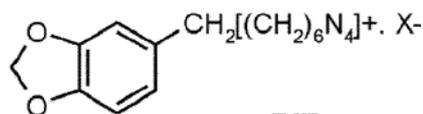


[III]

- 5 la halometilación de material de partida que comprende poner en contacto dicho compuesto de material de partida de Fórmula III con formaldehído y un ácido HX (siendo X Cl, Br o I) en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula X;



[X]



[XI]

- 10 la masa de reacción obtenida en lo anterior que contiene el compuesto de Fórmula X es puesta en contacto, sin el compuesto de aislamiento de Fórmula X, con hexametilentetramina a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80-90°C, y más preferiblemente a aproximadamente 80°C para obtener un complejo de Fórmula XI;

- 15 se añade a la masa de reacción obtenida en lo anterior, sin aislar el complejo de Fórmula XI, un ácido o una base o una sal seleccionado del grupo que comprende ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales seleccionados del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácidos orgánicos seleccionados del grupo que comprende ácido acético y ácido cloroacético, o una mezcla de ácido acético acuoso y sales de metales alcalinos seleccionadas del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los
20 anteriores, estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% para obtener una masa de reacción bifásica;

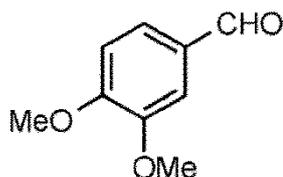
- 25 se mantiene dicha masa de reacción bifásica obtenida en lo anterior en el intervalo ácido de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, durante la reacción, y dicha masa de reacción bifásica *in situ* es digerida, lo que comprende calentar a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 horas, preferiblemente aproximadamente 8 horas, para descomponer el compuesto de Fórmula XI para producir el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido sustancialmente puro de Fórmula IV con una pureza superior al 95% con un rendimiento de aproximadamente 80%.

- 30 En la presente memoria, al proceso de convertir el complejo de Fórmula XI en el benzaldehído aromático de Fórmula IV también denominado heliotropina, 3,4-metilendioxi benzaldehído o piperonal se lo denomina descomposición de dicho complejo de Fórmula XI.

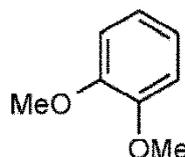
- 35 Se llevan a cabo las etapas de reacción descritas en una realización para el proceso *in situ* para la preparación del compuesto de Fórmula IV en un disolvente orgánico. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente orgánico que ha de ser empleado, siempre y cuando no haya efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico usado en este caso es tolueno.

- 40 Se selecciona el ácido representado por la fórmula HX usada en la presente memoria para la preparación del compuesto de fórmula X entre HCl, HBr y HI. Preferiblemente, el ácido usado en este caso es HCl.

Se divulga en otra realización adicional de la presente memoria un proceso *in situ* para la preparación del compuesto de Fórmula V que comprende:



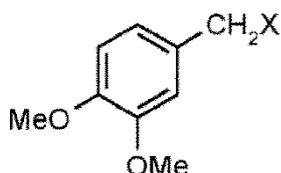
[V]



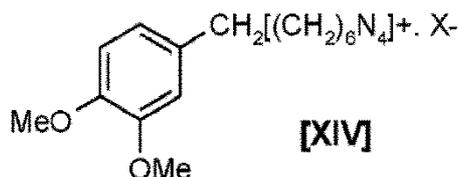
[XII]

la halometilación de material de partida que comprende poner en contacto dicho compuesto de material de partida de Fórmula XII con formaldehído y un ácido HX (siendo X Cl, Br o I) en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula XIII;

5



[XIII]



[XIV]

la masa de reacción obtenida en lo anterior que contiene el compuesto de fórmula XIII es, sin aislar el compuesto de fórmula XIII *in situ*, puesta en contacto con hexametilentetramina a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C para obtener un complejo de Fórmula XIV;

10

se añade a la masa de reacción obtenida en lo anterior, sin aislar el complejo de Fórmula XIV, un ácido o una base o una sal seleccionado del grupo que comprende ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales seleccionados del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácidos orgánicos seleccionados del grupo que comprende ácido acético y ácido cloroacético, o una mezcla de ácido acético acuoso y sales de metales alcalinos seleccionadas del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los anteriores, estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% para obtener una masa de reacción bifásica;

15

20

se mantiene dicha masa de reacción bifásica obtenida en lo anterior en el intervalo ácido de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, durante la reacción, y dicha masa de reacción bifásica *in situ* es digerida, lo que comprende calentar a aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 horas, preferiblemente aproximadamente 8 horas, para descomponer el compuesto de Fórmula XIV para producir el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula V. Se separa la fase de disolvente orgánico y opcionalmente se extrae la fase acuosa con el mismo disolvente orgánico. Se combinan los extractos del disolvente orgánico y se separa el disolvente y se purifica el producto hasta la pureza requerida en una columna de destilación.

25

En la presente memoria, se denomina al proceso para convertir el complejo de Fórmula XIV en el benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula V descomposición de dicho complejo de Fórmula XIV.

30

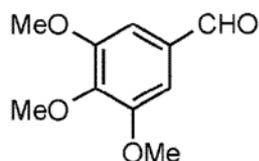
Las etapas de reacción descritas en una realización para el proceso químico directo para la preparación del compuesto de Fórmula V son llevadas a cabo en un disolvente orgánico. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente orgánico que ha de ser empleado, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico usado en este caso es tolueno.

35

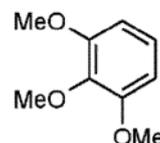
El ácido representado por la fórmula HX usado en la presente memoria para la preparación del compuesto de fórmula VIII es seleccionado entre HCl, HBr y HI. Preferiblemente, el ácido usado en este caso es HCl.

En otra realización adicional divulgada en la presente memoria hay un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula VI que comprende:

40

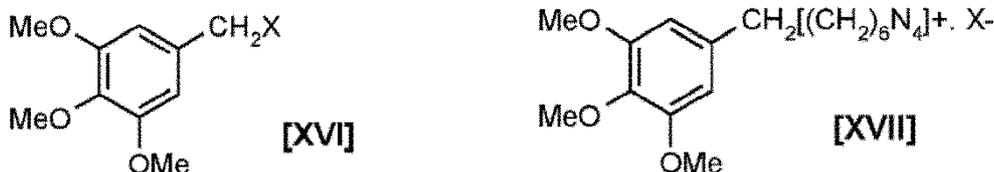


[VI]



[XV]

la halometilación del material de partida que comprende poner en contacto dicho compuesto de material de partida de Fórmula XV con formaldehído y un ácido HX (siendo X Cl, Br o I) en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula XVI;



5 la masa de reacción obtenida en lo anterior que contiene el compuesto de fórmula XVI es, sin aislar el compuesto de Fórmula XVI, puesta en contacto con hexametilentetramina a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C para obtener un complejo de Fórmula XVII;

10 se añade a la masa de reacción obtenida en lo anterior, sin aislar el complejo de Fórmula XVII, un ácido o una base o una sal seleccionado del grupo que comprende ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales seleccionados del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácidos orgánicos seleccionados del grupo que comprende ácido acético y ácido cloroacético, o una mezcla de ácido acético acuoso y sales de metales alcalinos seleccionadas del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los anteriores, estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% para obtener una masa de reacción bifásica;

20 se mantiene dicha masa de reacción bifásica obtenida en lo anterior en el intervalo ácido de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, durante la reacción, y dicha masa de reacción bifásica *in situ* es digerida, lo que comprende calentar a aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 horas, preferiblemente aproximadamente 8 horas, para descomponer el compuesto de Fórmula XVII y producir el correspondiente benzaldehído aromático de Fórmula VI. Se separa la fase de disolvente orgánico y opcionalmente se extrae con el mismo disolvente orgánico. Se combinan los extractos del disolvente orgánico y se separa el disolvente y se purifica el producto hasta la pureza requerida en una columna de destilación.

25 En la presente memoria, se denomina al proceso para convertir el complejo de Fórmula XVII en el benzaldehído alcoxi sustituido de Fórmula VI descomposición de dicho complejo de Fórmula XVII.

30 Las etapas de reacción descritas en una realización para el proceso químico directo para la preparación del compuesto de Fórmula VI son llevadas a cabo en un disolvente orgánico. No hay restricción particular sobre la naturaleza del disolvente orgánico que ha de ser empleado, siempre y cuando no tenga un efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos seleccionados del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente orgánico usado en este caso es tolueno.

35 El ácido representado por la fórmula HX usado en la presente memoria para la preparación del compuesto de Fórmula VIII es seleccionado entre HCl, HBr y HI. Preferiblemente, el ácido usado en este caso es HCl.

Ejemplos de trabajo

40 Se describe la presente invención adicionalmente según los siguientes ejemplos de trabajo. El análisis fue realizado mediante cromatografía de gas, usando una columna capilar ZB-1, 0,25 micrómetros de grosor x 30 m, fabricado por Phenomenex (USA).

Ejemplo 1: Síntesis de piperonal

45 Se cargaron paraformaldehído (180 g), 30% ácido clorhídrico (730 g), tolueno (1,0 kg) y metilendioxi-benceno (488 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a aproximadamente -10°C a través del medio de reacción durante 5 a 10 horas. El contenido de GC del derivado de clorometilo fue de ~ 90% en esta etapa. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica que contiene MDB-Cl fue digerida con hexamina (560 g) a aproximadamente 80°C hasta que el contenido del derivado de clorometilo fue inferior al 0,5% por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (1,3 kg) al complejo resultante de hexamina y la masa de reacción fue digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas. La porción acuosa fue drenada. El tolueno fue recuperado, y el producto en bruto fue destilado para separar una fracción que contenía metilendioxi-benceno que no había reaccionado (25 g) y piperonal de pureza superior al 95% (309 g).

Ejemplo 2: Síntesis de piperonal

Se cargaron paraformaldehído (180 g), 30% ácido clorhídrico (730 g), tolueno (1 kg) y metilendioxi-benceno (488 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a aproximadamente -10°C a través del medio de reacción durante 5 a 10 horas. El contenido de GC del derivado de clorometilo fue de ~ 90% en esta etapa. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica que contiene MDB-Cl fue digerida con hexamina (670 g) a aproximadamente 80°C hasta que el contenido del derivado de clorometilo fue inferior al 0,5% por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (1,3 kg) al complejo resultante de hexamina y la masa de reacción fue digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas. La porción acuosa fue drenada. El disolvente fue recuperado, y el producto en bruto fue destilado para separar una fracción que contiene metilendioxi-benceno que no había reaccionado (25 g) y piperonal de pureza superior al 95% por análisis de GC (380 g).

10 Ejemplo 3: Síntesis de piperonal

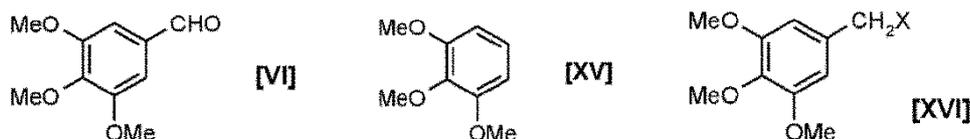
Se cargaron paraformaldehído (180 g), 30% ácido clorhídrico (730 g), tolueno (1 kg) y metilendioxi-benceno (488 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a aproximadamente -10°C a través del medio de reacción durante 5 a 10 horas. El contenido de GC del derivado de clorometilo fue de ~ 90% en esta etapa. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica que contiene MDB-Cl fue digerida con hexamina (750 g) a aproximadamente 80°C hasta que el contenido del derivado de clorometilo fue inferior al 0,5% por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (1,5 kg) al complejo resultante de hexamina y digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas.

La porción acuosa fue drenada. El disolvente fue recuperado, y el producto en bruto fue destilado para separar una fracción que contiene metilendioxi-benceno que no había reaccionado (25 g) y piperonal de pureza superior al 95% por análisis de GC (365 g).

Ejemplo 4: Síntesis de piperonal

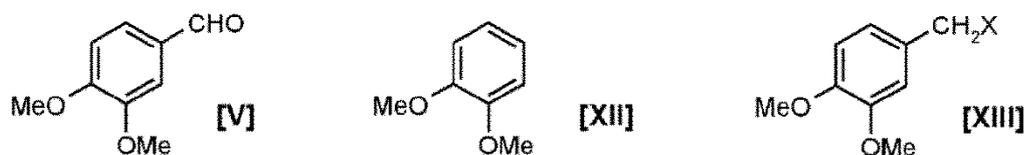
Se cargaron paraformaldehído (180 g), 30% ácido clorhídrico (730 g), tolueno (1 kg) y metilendioxi-benceno (488 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a aproximadamente -10°C a través del medio de reacción durante 5 a 10 horas. El contenido de GC del derivado de clorometilo fue de ~ 90% en esta etapa. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica que contiene MDB-Cl fue digerida con hexamina (1,0 kg) a aproximadamente 80°C hasta que el contenido del derivado de clorometilo fue inferior al 0,5% por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (1,7 kg) al complejo resultante de hexamina y la masa de reacción fue digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas. La porción acuosa fue drenada. El disolvente fue recuperado, y el producto en bruto fue destilado para separar una fracción que contiene metilendioxi-benceno que no había reaccionado (25 g) y piperonal de pureza superior al 95% por análisis de GC (370 g).

Ejemplo 5: Procedimiento para 3,4,5-trimetoxibenzaldehído



Se cargaron paraformaldehído (45 g), 30% ácido clorhídrico (182 g), y trimetoxibenceno-1,2,3 (168 g) y tolueno (1680 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a través del medio de reacción a aproximadamente 10°C hasta que el correspondiente cloruro bencílico (fórmula VII) fue de ~ 90% por análisis de GC. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica fue digerida con hexamina (168 g) a aproximadamente 90°C hasta que el contenido de cloruro bencílico (VII) fue inferior al 1,0 % por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (360 g) al complejo resultante de hexamina y la masa de reacción fue digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica fue concentrada y el producto en bruto fue destilado para obtener 3,4,5-trimetoxibenzaldehído de pureza superior al 95% por análisis de GC (130 g).

Ejemplo 6: Procedimiento para 3,4-dimetoxibenzaldehído

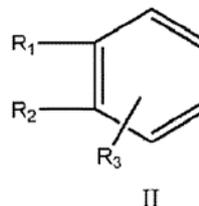
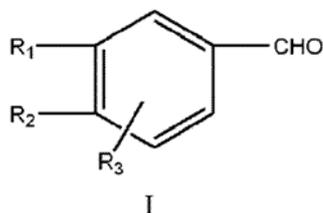


5 Se cargaron paraformaldehído (45 g), 30% ácido clorhídrico (182 g), 1,2-dimetoxibenceno (138 g) y tolueno (1380 g) en un reactor de vidrio de 3 litros. Se hizo pasar rápidamente gas de cloruro de hidrógeno a través del medio de reacción a aproximadamente 10°C hasta que el correspondiente cloruro bencílico (fórmula VII) fue de ~ 90% por análisis de GC. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica fue digerida con hexamina (168 g) a aproximadamente 90°C hasta que el contenido de cloruro bencílico (VII) fue inferior al 1,0 % por análisis de GC. Se añadió 50% de ácido acético acuoso (360 g) al complejo resultante de hexamina y la masa de reacción fue digerida a aproximadamente 80°C durante 6 a 8 horas. La porción acuosa fue drenada y la porción orgánica fue concentrada y el producto en bruto fue destilado para obtener 3,4-dimetoxibenzaldehído de pureza superior al 95% por análisis de GC (130 g).

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de benzaldehídos alcoxi sustituidos de Fórmula I a partir de los correspondientes alcoxi bencenos de Fórmula II,



5 en las que R_1 , R_2 y R_3 son independientes entre sí,

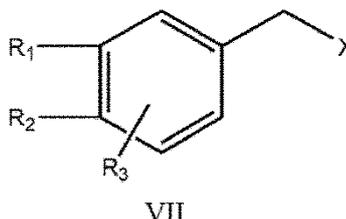
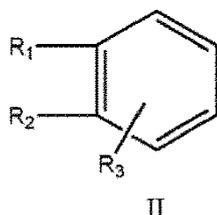
R_2 representa el grupo alcoxi -OR, en el que R es un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por -O-(CH_2) n -O-, siendo n 1, 2, 3 o 4,

10 R_1 representa H, R o -OR, siendo R un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido, o R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo alquilendioxi representado por -O-(CH_2) n -O-, siendo n 1, 2, 3 o 4,

15 y R_3 es un sustituyente en cualquier posición de un anillo aromático distinta de las posiciones 1, 3 y 4 y representa H, R, -OR, siendo R un grupo alquilo C_1 - C_4 sustituido o insustituido, o un grupo cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido o insustituido o R_3 representa un halógeno seleccionado entre Cl, Br, I, o un grupo que contiene nitrógeno seleccionado entre CN, NO_2 , NH_2 , -CONH $_2$, en un proceso químico directo, que comprende las etapas de:

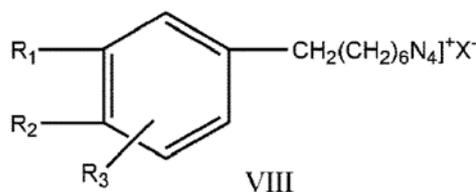
a) la halometilación de un material de partida representado por el compuesto de Fórmula II en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula VII;

20



en la que X es un átomo halógeno seleccionado entre Cl, Br e I;

25 b) poner en contacto la masa resultante de reacción que contiene el compuesto de Fórmula VII con hexametilentetramina para obtener un complejo de Fórmula VIII;



30 c) descomponer dicho complejo de Fórmula VIII para producir el compuesto de Fórmula I, que comprende, poner en contacto dicha masa de reacción de la etapa b) con ácido acético acuoso, o una mezcla de ácido acético acuoso y ácidos minerales, en la que se selecciona el ácido mineral del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico o mezclas de los mismos, o una mezcla de ácido acético acuoso y metales alcalinos seleccionados del grupo que comprende acetato de sodio o fosfatos de sodio o mezclas de los mismos, o alguna combinación de los anteriores; estando la concentración inicial de ácido en el intervalo de aproximadamente 20% a 70% y se mantiene el pH en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6.

35

d) separar la capa de disolvente orgánico de dicha masa de reacción bifásica de la etapa c) que contiene el compuesto de Fórmula I;

40

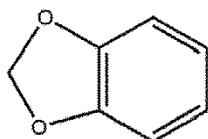
e) aislar el compuesto sustancialmente puro de Fórmula I con un rendimiento de aproximadamente 80% que comprende la recuperación del disolvente orgánico de dicha fase de disolvente orgánico de la etapa d) seguido por la purificación de la masa en bruto mediante un proceso estándar de purificación.

5 2. El proceso reivindicado en la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico es un hidrocarburo aromático seleccionado del grupo que comprende benceno, tolueno, xileno o una mezcla de los mismos.

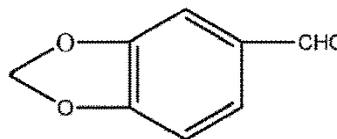
3. El proceso reivindicado en la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico es tolueno.

4. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ácido mineral usado en la etapa a) es HCl.

10 5. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material de partida es un compuesto de Fórmula III y el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido está representado por un compuesto de Fórmula IV.

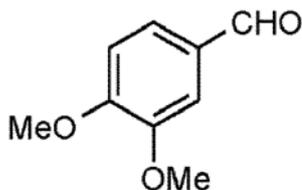


III

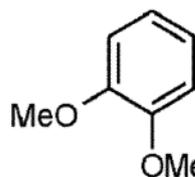


IV

15 6. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material de partida es un compuesto de Fórmula XII y el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido está representado por un compuesto de Fórmula V.

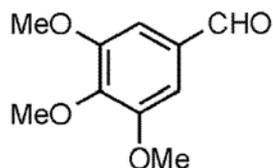


[V]

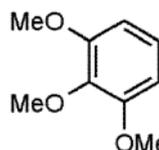


[XII]

7. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material de partida es un compuesto de Fórmula XV y el correspondiente benzaldehído alcoxi sustituido está representado por un compuesto de Fórmula VI.



[VI]



[XV]

20