

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

②①

**N° 79 19027**

---

⑤④ Procédé pour la préparation d'hydroxy- et d'alcoxy-aldéhydes aromatiques.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 47/52; B 01 J 23/70; C 07 C 45/27.

②② Date de dépôt..... 24 juillet 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 6 du 6-2-1981.

---

⑦① Déposant : Société dite : BRICHIMA SPA, résidant en Italie.

⑦② Invention de : Paolo Maggioni et Francesco Minisci.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

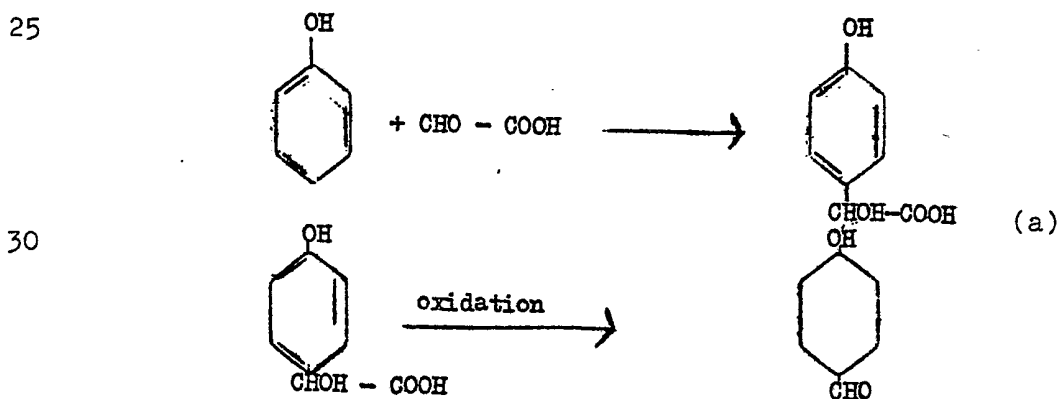
⑦④ Mandataire : Office Blétry,  
2, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne un nouveau procédé pour la préparation d'hydroxy- et d'alcoxy-aldéhydes aromatiques.

Plus précisément, la présente invention concerne un nouveau procédé qui permet de préparer des hydroxy- et alcoxy-aldéhydes aromatiques par la décarboxylation par oxydation de dérivés hydroxylés ou alcoxylés de l'acide phénylglycolique.

Les hydroxy- et alcoxy-aldéhydes aromatiques sont des produits importants qui sont largement utilisés, soit directement, soit en tant que produits intermédiaires dans l'industrie pharmaceutique et cosmétologique, dans l'industrie de la confiserie, dans la fabrication d'anti-oxydants, etc. La vanilline, l'éthylvanilline, l'aldéhyde protocatéchique, l'ortho- et le para-hydroxybenzaldéhyde, l'aldéhyde vèratrique, le pipéronal, etc., pour ne citer que quelques exemples, sont d'un emploi courant.

Différents procédés ont été proposés depuis quelque temps pour la préparation d'aldéhydes aromatiques. Mais aucun de ces procédés n'est satisfaisant dans son application à l'échelle industrielle. On connaît en particulier un procédé (brevet des Etats-Unis n° 2 640 083, 1953) basé sur la condensation de phénols avec l'acide glyoxylique, suivie de la décarboxylation par oxydation de l'hydroxy-acide obtenu, suivant le schéma suivant :

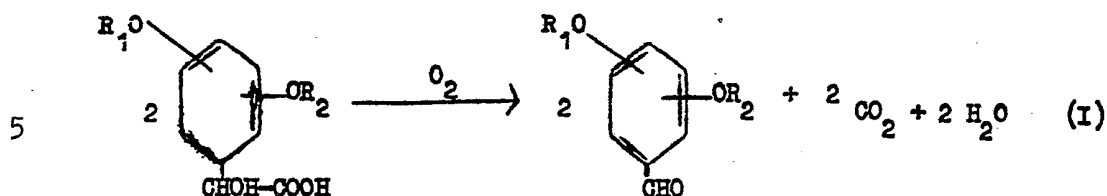


Cette méthode est particulièrement intéressante en raison du degré élevé de sélectivité de condensation dans la position para. A cet égard, la plupart des agents électrophiles attaquent également dans une mesure appréciable la position ortho, ce qui  
5 donne lieu à des mélanges d'aldéhydes.

Cette méthode est particulièrement importante pour la synthèse de la vanilline et de l'éthylvanilline à partir du gaiacol et du gaéthol. Dans ces synthèses, la sélectivité de  
10 l'hydroxyle dans la position para est plus difficile à obtenir avec d'autres agents électrophiles en raison de la présence de groupes activants ( $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) qui activent toutes les quatre positions libres non équivalentes.

Jusqu'à maintenant, ce procédé n'a trouvé aucune application industrielle, en raison du déroulement tout à fait médiocre  
15 de la phase d'oxydation. A cet égard, l'oxydation de la chaîne glycolique est effectuée, d'après le procédé connu, par des sels de métaux dans un milieu alcalin, sous pression et à une température supérieure à  $100^\circ\text{C}$ . Si l'on veut obtenir un taux de conversion élevé, des quantités stoechiométriques de sels de  
20 métaux ne sont pas suffisantes et il est nécessaire d'introduire un excès de ces sels, pouvant atteindre dix fois la quantité stoechiométrique. Lorsqu'on procède de la sorte, d'une part les grandes quantités de sels de métaux créent des problèmes sérieux de récupération et d'épuration des effluents aqueux et, d'autre  
25 part, les conditions nécessaires d'alcalinité, de pression et de température donnent lieu à des réactions secondaires des aldéhydes, avec la baisse de rendement qui en résulte. Il est également nécessaire de disposer d'un équipement capable de résister à la pression et à la corrosion.

30 Or, il a été découvert de manière surprenante un procédé particulièrement simple et économique pour convertir des dérivés hydroxylés et alcoxylés de l'acide phénylglycolique en aldéhydes avec des rendements très élevés. Ce procédé est basé sur l'oxydation de l'hydroxyacide avec l'air et/ou l'oxygène en présence de  
35 catalyseurs appropriés, conformément à l'équation stoechiométrique suivante :



10 dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$ , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un hydrogène ou un alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone.

L'utilisation d'air ou d'oxygène à la place d'autres oxydants se traduit à la fois par un grand avantage économique et par un avantage écologique non négligeable.

15 Les catalyseurs jouent un rôle essentiel dans l'exécution du nouveau procédé. Les catalyseurs nécessaires pour la réaction (I) sont des composés inorganiques ou organiques du cuivre, utilisés isolément ou en mélange avec des composés inorganiques ou organiques du fer. Conviennent par exemple, en tant que composés  
20 du cuivre utilisables comme catalyseurs dans le procédé de l'invention, le chlorure, le sulfate, le nitrate, l'acétate ou l'acétylacétonate de cuivre.

Convienne par exemple, en tant que composés du fer utilisables comme catalyseurs d'accompagnement, le chlorure, le sulfate,  
25 l'acétate, l'acétylacétonate de fer, le ferrocène ou des dérivés  $\pi$ -pseudoaromatiques du ferrocène.

Utilisés seuls, les sels de fer ont une activité catalytique inférieure à celle des sels de cuivre, mais la combinaison  
30 de sels de fer et de cuivre aboutit à une action catalytique synergique qui se traduit par une catalyse d'ensemble plus efficace, en particulier avec certains produits plus fragiles susceptibles d'oxydation ultérieure, notamment l'aldéhyde protocaté-  
chique qui, comportant deux hydroxyles en position ortho, est particulièrement dégradable.

35 Du point de vue du taux de conversion et du rendement, on obtient les meilleurs résultats en utilisant des catalyseurs au Cu. à base d'halogénures, éventuellement en mélange avec des halogénures de Fe, dans un milieu rendu acide par un acide halogénhydrique. Toutefois, la réaction (I) est catalysée par

n'importe quel composé du cuivre dans un milieu rendu acide par un acide minéral.

La réaction peut être menée en solution aqueuse.

Il est particulièrement avantageux d'utiliser la même  
5 solution dans laquelle a été effectuée la condensation du dérivé  
phénolique avec l'acide glyoxylique, après avoir réglé le pH et  
sans isoler l'hydroxyacide formé.

Le procédé peut être également exécuté dans une solution  
aqueuse additionnée d'un solvant organique miscible avec l'eau,  
10 en fonction des caractéristiques de solubilité des substances  
réactives considérées. Ces solvants peuvent être par exemple des  
alcools aliphatiques comme le méthanol, l'éthanol ou similaires,  
l'acide acétique, l'acétonitrile, le dioxanne, etc.

Enfin, il est également possible d'exécuter le procédé dans  
15 l'eau en présence d'un solvant qui n'est pas miscible avec l'eau  
et qui extrait l'aldéhyde de la solution aqueuse au fur et à  
mesure de sa formation, mais n'extrait pas l'hydroxyacide de  
départ. Cette méthode est avantageuse dans le cas où l'aldéhyde  
formé est susceptible d'oxydation ultérieure. Convient, en  
20 tant que solvants non miscibles avec l'eau, des solvants hydro-  
carbonés, des éthers et des esters.

Le pH de la solution est maintenu acide pendant l'oxyda-  
tion, de préférence entre 1 et 1,5.

La réaction est menée à une température inférieure à 100°C,  
25 de préférence comprise entre 30°C et 100°C. La pression peut varier  
entre 1 et 10 atm. De préférence, on procède à la pression atmos-  
phérique.

Le rapport molaire de l'hydroxyacide au catalyseur se  
situe de préférence entre 10 000 et 10.

30 Le rapport molaire du sel ferreux au sel de cuivre, lors-  
qu'ils sont utilisés en combinaison, se situe de préférence entre  
10 et 1/10.

Le procédé est applicable à des dérivés phénoliques de  
n'importe quel type.

35 L'application du procédé suivant l'invention aux dérivés  
hydroxylés ou alcoxylés de l'acide phénylglycolique qui suivent  
est particulièrement intéressante :

acide 4-hydroxyphénylglycolique

acide 3-éthoxy-4-hydroxyphénylglycolique

- acide 3,4-dihydroxyphénylglycolique  
acide 3,4-diméthoxyphénylglycolique  
acide 3,4,5-triméthoxyphénylglycolique  
acide 3,5-diméthoxy-4-hydroxyphénylglycolique  
5 acide 3-hydroxy-4-méthoxyphénylglycolique  
acide 2,5-diméthoxyphénylglycolique  
acide 4-hydroxy-3-méthylphénylglycolique  
acide 4-hydroxy-2-méthylphénylglycolique  
acide 2-hydroxy-5-méthylphénylglycolique  
10 acide 2,5-diméthyl-4-hydroxyphénylglycolique  
acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycolique.

Quelques exemples pratiques du procédé décrit sont donnés ci-après afin de mettre en évidence les différents aspects de la présente invention, mais les conditions opératoires mentionnées  
15 sont données à seul titre d'exemple et n'ont aucun caractère limitatif.

#### Exemple 1

550 ml d'une solution aqueuse contenant 40 g d'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycolique (préparé par condensation de  
20 galacolate de sodium et de glyoxylate de sodium en solution aqueuse, avec neutralisation ultérieure de la solution basique par l'acide chlorhydrique à 37 %) et 3,44 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  sont chargés dans un réacteur de deux litres. Le pH est réglé à 1,2 avec de l'acide chlorhydrique et on fait passer un courant de  $\text{O}_2$   
25 ou d'air dans la solution maintenue sous agitation, tandis que le mélange réactionnel est chauffé à 80°C. Il se produit un dégagement intense de  $\text{CO}_2$  qui s'achève pratiquement en l'espace de quatre heures. Le mélange est refroidi à 40°C et soumis à une extraction au benzène.

30 En évaporant les extraits organiques, on obtient 29,2 g de vanilline (ce qui correspond à un rendement de 95 %) et on n'observe aucune trace d'impuretés en soumettant le résidu solide à la chromatographie.

35 Par cristallisation à partir de cyclohexane, on obtient 27,8 g de vanilline pure ayant un P.F. de 79,5 - 80°C et 1,4 g de vanilline brute restent en solution, dans laquelle sont dissoutes les impuretés.

#### Exemple 2

La réaction est menée de la manière décrite dans l'exemple

1, à cette seule différence que l'oxydation est effectuée en utilisant de l'oxygène en présence de toluène. A la fin de la réaction, le toluène est extrait par décantation et on procède à une extraction à partir de la phase aqueuse à deux reprises à l'aide de toluène. Par évaporation des extraits organiques, on obtient 30 g de vanilline (rendement 97 %) ayant un p.F. de 79 - 80°C.

#### Exemple 3

La réaction est menée de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en n'utilisant que 6,8 mg de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . L'oxydation par  $\text{O}_2$  est achevée au bout de quatre heures et 12 g de vanilline sont récupérés par extraction, ce qui correspond à un taux de conversion de 40 % par rapport à l'acide 4-hydroxy-3-méthoxyphénylglycolique (rendement sur la base de la quantité convertie : 90 %).

#### Exemple 4

La réaction est menée de la manière décrite dans l'exemple 3, mais en utilisant des quantités équivalentes de sulfate de cuivre et d'acide sulfurique à la place du chlorure cuprique et de l'acide chlorhydrique. En procédant de la manière décrite dans l'exemple 3, on obtient 3,2 g de vanilline, avec un taux de conversion de 10 % par rapport à l'hydroxyacide de départ.

#### Exemple 5

La réaction est menée de la manière décrite dans l'exemple 1, avec cette différence que la solution de condensation entre le gaïacolate de sodium et le glyoxylate de sodium est acidifiée avec de l'acide bromhydrique à 48 % et que le catalyseur est  $\text{CuBr}_2$  en quantité équivalente.

Au bout de quatre heures d'oxydation à l'air, on récupère de la même manière 28 g de vanilline, ce qui correspond à un rendement de 91 %.

#### Exemple 6

140 ml d'une solution contenant 10 g d'acide 4-hydroxy-3-éthoxyphénylglycolique, préparé par condenssation de gaétholate de sodium avec le glyoxylate de sodium dans un milieu aqueux acidifié au pH 1 par l'acide chlorhydrique, sont chargés dans un ballon de 500 ml. On y ajoute 0,800 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  et on fait passer un courant de  $\text{O}_2$  à travers le mélange, tandis que la température est élevée à 80°C. Au bout de six heures, on interrompt

le passage d'oxygène, on extrait le mélange avec du benzène et, par évaporation des extraits organiques, on obtient 7,2 g d'éthylvanilline (rendement 92 %).

Exemple 7

- 5           100 ml d'une phase aqueuse contenant 10 g d'acide 3,4-dihydroxyphénylglycolique (préparé par condensation de pyrocatéchinatate de sodium avec le glyoxylate de sodium et acidification au pH 1 avec HCl à 37 %) et 0,92 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  sont chargés dans un ballon de 500 ml. On fait passer un courant de  $\text{O}_2$  à travers le mélange réactionnel en élevant à 50°C la température de celui-ci. Au bout de six heures, on interrompt le passage d'oxygène et, par extraction avec l'acétate d'éthyle, on récupère 5,25 g d'aldéhyde protocatéchique, ayant un p.f. de 153 -154°C et une pureté de 99,5 %.

15       Exemple 8

- 18,6 g d'acide 4-hydroxyphénylglycolique sont dissous dans 400ml d'eau et le pH est réglé à 1 au moyen d'acide chlorhydrique à 37 %. On y ajoute 0,96 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  et on fait passer un courant de  $\text{O}_2$  à travers le mélange, tandis que sa température est élevée à 80°C. Au bout de quatre heures, on interrompt le passage de  $\text{O}_2$  et on extrait l'aldéhyde avec du benzène.

Après évaporation du solvant et cristallisation à partir de cyclohexane, on obtient 9,76 g d'aldéhyde p-hydroxybenzoïque pur (rendement 80 %).

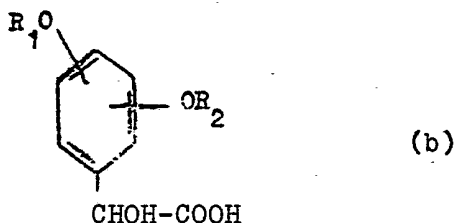
25       Exemple 9

- La réaction est menée de la manière décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant de l'acide 3,4-diméthoxyphénylglycolique à la place de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycolique. On obtient un taux de conversion de 80 %, avec un rendement en aldéhyde vératrique de 90 %.

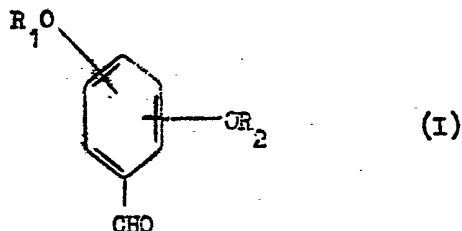


# REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation d'hydroxy- et d'alcoxy-aldéhydes aromatiques par oxydation d'un acide phénylglycolique, caractérisé en ce que des composés de formule générale



10 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$ , qui peuvent être semblables ou différents, représentent chacun un hydrogène ou un alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, sont transformés par oxydation en composés de formule



20 par l'air et/ou l'oxygène dans un milieu acide, à une température inférieure à 100°C et sous une pression de 1 à 10 atm, en présence d'un catalyseur consistant en un composé inorganique du cuivre, éventuellement en mélange avec un composé inorganique ou

25 organique du fer.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé du cuivre est choisi dans le groupe constitué par le chlorure, le sulfate, le nitrate, l'acétate et l'acétylacétonate.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

30 le composé du fer est choisi dans le groupe constitué par le chlorure, le sulfate, l'acétate, l'acétylacétonate, le ferrocène et des dérivés pseudoaromatiques du ferrocène.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est utilisé dans un rapport molaire de 1 : 10 000

35 à 1 : 10 par rapport au dérivé de l'acide phénylglycolique.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il peut être exécuté dans une solution aqueuse ou en présence d'un

solvant organique miscible ou non miscible à l'eau.

5 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant organique miscible à l'eau est choisi dans le groupe constitué par le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique, l'acétonitrile, l'acétone et le dioxanne.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant organique non miscible à l'eau est choisi dans le groupe constitué par des solvants hydrocarbonés, des éthers et des esters.

10 8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est exécuté à un pH compris entre 1 et 1,5.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est exécuté à une température comprise entre 30° et 100°C.

15 10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est exécuté à la pression atmosphérique.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on oxyde la solution aqueuse provenant de la réaction entre le dérivé phénolique et l'acide glyoxylique.