



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 396**

51 Int. Cl.:

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

C07D 317/54 (2006.01)

C07C 47/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777954 .6**

96 Fecha de presentación : **25.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1910260**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aldehídos aromáticos 3,4-dioxo-sustituídos.**

30 Prioridad: **25.07.2005 IT MI05A1431**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.04.2010

73 Titular/es: **ENDURA S.p.A.**
Via Pietramellara 5
I-40121 Bologna, IT

72 Inventor/es: **Capparella, Elisa;**
Poluzzi, Elisa y
Borzatta, Valerio

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Procedimiento para la preparación de aldehídos aromáticos 3,4-dioxo-sustituídos.

5 **Campo del invento**

El presente invento se refiere a la síntesis de aldehídos aromáticos obtenidos a partir de alcoholes bencílicos mediante reacción de oxidación con formaldehído.

10 **Arte anterior**

Los aldehídos aromáticos son productos de amplio interés comercial, utilizados tanto como productos acabados y como intermedios en la preparación de otros compuestos. Los productos acabados incluyen, por ejemplo, 3,4-metilendioxi-benzaldehído (conocido como heliotropina o piperonal), utilizado en la industria de la fragancia. Los intermedios incluyen el producto antes citado, como un intermedio en la producción de perfumes tales como helional, y 3,4-dimetoxibenzaldehído (veratraldehído), como un intermedio en la síntesis del conocido vasodilatador Verapamil.

Se han expuesto varios métodos para la síntesis de aldehídos aromáticos. Por ejemplo pueden obtenerse aldehídos aromáticos con la reacción de Reimer-Tiemann (March, *Advanced Organic Chemistry*, 419-420, McGraw-Hill) a partir del compuesto aromático apropiado con cloroformo e hidróxido sódico. Sin embargo, este método presenta la desventaja de utilizar un reactivo/disolvente clorado altamente tóxico, clasificado como carcinogénico.

Otra reacción utilizada es el Vilsmeier-Haack, haciendo reaccionar el compuesto aromático apropiado con oxocloruro de fósforo y formamidas disustituídas (de Maheas, *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 1989-1999) o con formamidas N-sustituídas (GB 1591268). Sin embargo, la reacción tiene la desventaja de un tratamiento particularmente costoso de las aguas de procesado y precipitación de las sales de fósforo.

Aldehídos aromáticos pueden obtenerse también oxidando los alcoholes bencílicos correspondientes con aire u oxígeno en presencia de catalizadores constituidos por metales nobles, tales como Pd, Pt, Ru en presencia de sales de metales pesados tales como sales de plomo, bismuto, plata o estaño (JP 55022615 y JP 57009734). En este caso también el catalizador debe reciclarse, y son necesarios tratamientos especiales para el desecho de los metales pesados antes citados.

La reacción de Oppenauer se ha utilizado para la síntesis de aldehídos aromáticos haciendo reaccionar los alcoholes bencílicos correspondientes con cetonas alifáticas y aldehídos superiores alifáticos o aromáticos como aceptores de hidrógeno, en presencia de alcóxidos o arilóxidos de aluminio (Djerassi, *Organic Reactions*, vol. VI, capítulo. 5, Wiley and Sons; De Graauw, C.F. *et al.*, *Synthesis*, 1007-1017, 1994) o en presencia de catalizadores heterogéneos, tales como zeolita BEA (Creyghton, E.J., *et al.*, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 115(1997), 457-472).

Sin embargo, esta reacción presenta una serie de inconvenientes, incluyendo especialmente cuando se utiliza un aldehído como aceptor de hidrógeno, formación de ésteres causada por la reacción de Tishchenko (Day, A.R., *JACS* 1952, 74, 5133; Hon, Y.S., *Tetrahedron Letters* 2004, 45(16), 3313- 3315). Además, la presencia de especies de aldehído y cetona con alfa hidrógenos en el grupo carbonilo, da lugar, bajo condiciones de reacción, a condensaciones de aldol con formación de una serie de sub-productos que influyen el rendimiento de reacción final.

La reacción de Oppenauer se ha utilizado también para la oxidación de alcoholes alifáticos, particularmente alcoholes alílicos, como se expone en US 4, 663, 488 o en US 6,703,527.

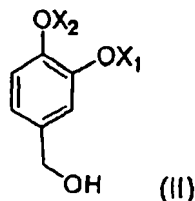
Intentos en oxidación con formaldehído son raros y pobremente efectivos. La patente FR 2 835 251 demuestra la preparación de aldehídos aromáticos monosustituídos mediante oxidación del alcohol bencílico correspondiente en presencia de formaldehído; la reacción se lleva a cabo con rendimientos modestos y requiere el uso de catalizadores costosos dopados con metales.

Zhurnal Organicheskoi Khimii (1989), 25(9), 1963-7 describe la síntesis de 3-nitro-4-clorobenzaldehído mediante oxidación del alcohol correspondiente con formaldehído en solución acuosa e hidróxido sódico; la reacción se lleva a cabo en metanol con un rendimiento del 50%.

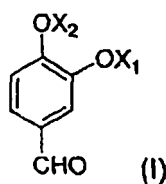
60 **Sumario**

Hemos encontrado ahora que haciendo reaccionar alcoholes bencílicos 3,4-dioxo-sustituídos con formaldehído en presencia de catalizadores de oxidación comunes, la reacción de Oppenauer se desarrolla con una eficacia inesperadamente alta para obtener rendimientos y porcentajes de conversión casi cuantitativos. El invento se refiere específicamente a la oxidación de alcoholes bencílicos de fórmula (II)

en donde X^1 y X^2 , iguales o diferentes entre sí, representan



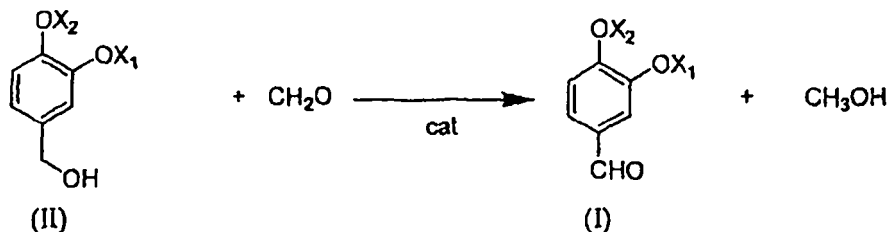
hidrógeno, alquilo C1-C8 lineal o ramificado, con la condición de que por lo menos uno de X_1 y X_2 sea diferente de hidrógeno, u (OX_1) y (OX_2), tomados juntos, formen un grupo -O-T-O en donde T es alquilenos C1-C3 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C5, para obtener los aldehídos aromáticos correspondientes de fórmula (I)



en donde X_1 y X_2 tienen el significado antes indicado, teniendo lugar dicha reacción en presencia de formaldehído y un catalizador de oxidación, elegido entre alcóxidos de aluminio, zirconios, hidrotalcitas, alcóxidos de zirconio.

Descripción detallada del invento

El procedimiento del presente invento se lleva a cabo de conformidad con el esquema siguiente



en donde, en las fórmulas (I) y (II), X_1 y X_2 tienen el significado antes indicado. De preferencia X_1 y X_2 representan un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; cuando está presente la estructura -O-T-O-, T se elige, de preferencia, entre metileno, etileno, propileno y 2,2-dimetilpropileno.

Se prefieren particularmente compuestos en donde X_1 es igual que X_2 y representa un alquilo C1-C2, y aquellos en donde OX_1 y OX_2 juntos forman un grupo -O-T-O- en donde T es metileno.

Alcoholes típicos de fórmula (II) son, por ejemplo, alcohol 3,4-dimetoxi bencílico, alcohol dietoxi bencílico, alcohol 3,4-metilendioxi bencílico (alcohol de piperonilo) y alcohol 3-etoxi-4-metoxi bencílico.

La oxidación puede conducirse eficientemente en presencia de catalizadores homogéneos o heterogéneos, elegidos entre alcóxidos de aluminio, zirconio, hidrotalcitas, alcóxidos de zirconio, no requiriéndose el uso de catalizadores específicos altamente activos.

El término “catalizadores homogéneos” significa aquellos solubles en el medio de reacción, que consisten típicamente de un disolvente orgánico tal como tolueno; el término “catalizadores heterogéneos” significa aquellos insolubles en dicho medio. Catalizadores homogéneos preferidos incluyen alcóxidos de aluminio y zirconio; isopropóxido de aluminio, isopropóxido de zirconio, t-butoxido de aluminio; se prefiere particularmente isopropóxido de aluminio.

Catalizadores heterogéneos preferidos incluyen zirconios e hidrotalcitas. Los zirconios utilizados son zirconios comerciales tal como XZO 632/03 de Melcat, ZHSA y HWA-ZHSA de Millenium. Las hidrotalcitas utilizadas son hidrotalcitas comerciales, tales como Pural MG61, MG50, MG70 de Sasol, Sorbacid 696 y 911 de SudChemie, Hycite 713 de SudChemie.

ES 2 337 396 T3

Los catalizadores homogéneos (aluminio y alcóxidos de zirconio) se utilizan en cantidades que varían entre 5% y 50% molar, de preferencia entre 5% y 30%, mas preferentemente entre 8% y 25%, aún mas preferentemente entre 8% y 20%, respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

5 Los catalizadores heterogéneos (zirconio e hidrotalcitas) se utilizan en cantidades entre 5% y 80% peso/peso, de preferencia entre 10 y 50% peso/peso, mas preferentemente entre 15 y 30% peso/peso respecto al compuesto de fórmula (II).

10 La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado tal como tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, clorobenceno, tetracloroetano, tetracloroetileno; se prefiere tolueno y xileno; se prefiere particularmente tolueno.

La temperatura de reacción se encuentra entre 50°C y 160°C, de preferencia entre 80°C y 120°C, más preferentemente entre 90°C y 110°C.

15 El formaldehído se utiliza, convenientemente en su forma polimérica comercial paraformaldehído, que se adiciona en una relación molar de 1 a 5 veces los moles del compuesto de formula (II) que ha de oxidarse. Se prefiere una relación molar entre 1 y 3 veces.

20 El presente invento tiene implicaciones industriales extremadamente importantes por cuanto que los aldehídos 3,4-dioxo-sustituídos (particularmente aldehído de piperonilo o piperonal) pueden utilizarse, por ejemplo, directamente como fragancias o como intermedios para productos farmacéuticos. El presente proceso facilita una trayectoria de acceso rápida y conveniente a los productos antes citados.

25 El uso de formaldehído como un aceptor de hidrógeno para la oxidación de los compuestos de fórmula (II) ha mostrado ventajas considerables en llevar a cabo la reacción de Oppenauer para obtener el aldehído aromático correspondiente, con altos rendimientos y conversiones casi cuantitativas.

30 A continuación se da, a título de ilustración, algunos ejemplos preparación, estando definido el alcance de protección por las reivindicaciones adjuntas.

Parte experimental

Ejemplo 1

35 Se introduce en un matraz de 1000 ml 20,0 g (0,136 moles) de alcohol de piperonilo, 200 g de tolueno y 2,7 g (0,013 moles) de isopropóxido de aluminio (catalizador homogéneo). Se calienta la solución bajo reflujo y se adicionan lentamente 8,00 g (0,263 moles) de p-formaldehído. Al final de la adición se deja la mezcla durante unas 2 horas bajo reflujo, después de lo cual se enfría y se adicionan 300 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. Se separan
40 las fases y se evapora la solución orgánica bajo vacío (a 30°C/21 mbar) para obtener un producto de reacción crudo conteniendo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento de CG de 99,3% y una conversión del 100%.

Ejemplo 2

45 En un matraz de 500 ml se introduce 2,5 g de zirconio (ZrO₂)XZO 632/03 de Melcat (catalizador heterogéneo) y 100 g de tolueno. Se calienta la mezcla bajo reflujo para eliminar azeotrópicamente el agua presente, luego, después de enfriamiento, se adicionan 10,0 g (0,066 moles) de alcohol de piperonilo. Después de calentamiento bajo reflujo se adiciona lentamente 4,93 g (0,164 moles) de p-formaldehído.

50 Al término de la adición se mantiene la solución durante unas 4 horas bajo reflujo, luego se enfría y se separa por filtración el catalizador. Se evapora la solución orgánica bajo vacío (a 30°C/21 mbar) para obtener un producto de reacción crudo conteniendo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento de CG del 99% y una conversión del 100%.

55

Ejemplo 3

60 Siguiendo el método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar 10,0 g (0,066 moles) de alcohol de piperonilo en 100 g de tolueno con 4,93 g (0,164 moles) de p-formaldehído en presencia de 2,5 g de Pural MG61 de Sasol (una hidrotalcita) (catalizador heterogéneo). Después de evaporación de la solución orgánica bajo vacío (a 30°C/21 mbar) se obtiene un producto de reacción crudo conteniendo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento del 99,8% CG y una conversión del 100%.

65

ES 2 337 396 T3

Ejemplo 4

(Comparativo)

5 En este caso se sustituye el formaldehído por benzaldehído. Operando como se ha descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar 15,2 g (0,1 mol) de alcohol de piperonilo en 200 g de tolueno con 31,2 g (0,3 moles) de benzaldehído en presencia de 2,04 g (0,01 mol) de isopropóxido de aluminio.

10 Después de enfriamiento y adición de 300 ml de una solución de hidróxido sódico 1M acuosa, se separan las fases y se evapora la solución orgánica bajo vacío (a 30°C/21 mbar) para obtener un producto de reacción crudo conteniendo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento del 83% CG y una conversión del 95%.

Ejemplo 5

15 (Comparativo)

En este caso el formaldehído se sustituye por ciclohexanona. De modo análogo al descrito en el ejemplo 4 y utilizando las mismas cantidades, la reacción se conduce con 19,6 g (0,2 moles) de ciclohexanona como aceptor de hidrógeno.

El producto de reacción crudo contuvo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento del 58% CG y una conversión del 70%.

Ejemplo 6

(Comparativo)

30 De modo análogo al descrito en el ejemplo 4 y utilizando las mismas cantidades, la reacción se conduce con 22,8 g (0,2 moles) de 2,5-dimetilpentanona como aceptor de hidrógeno.

El producto de reacción crudo contuvo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento del 13,7% CG y una conversión del 22%.

35 Los ejemplos 1-4, cuando se comparan con los ejemplos comparativos 5 y 6, muestran que el uso de formaldehído como aceptor de hidrógeno ha conducido a un aumento dramático en rendimiento y conversión.

Ejemplo 7

(Comparativo)

45 Operando como se ha descrito en el ejemplo 1, se hace reaccionar 10,8 g (0,1 mol) de alcohol bencílico, en 100 g de tolueno, con 6,0 g (0,29 mol) de p-formaldehído en presencia de 2,04 g (0,01 mol) de protóxido de aluminio.

Después de enfriamiento y adición de 300 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se separan las fases y se evapora la solución orgánica bajo vacío (a 25°C/21 mbar) para obtener un producto de reacción crudo conteniendo benzaldehído con un rendimiento del 73,6% CG y una conversión del 83,1%.

Ejemplo 8

55 Siguiendo el método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar 5,0 g (0,033 mol) de alcohol de piperonilo con 2,5 g (0,083 mol) de p-formaldehído en 50,0 g de tolueno en presencia de 1,25 g de Sorbacide 696 (una hidrotalcita producida por SudChemie, previamente calcinada a 400°C).

60 La mezcla se mantiene bajo reflujo durante 2 horas. El catalizador se enfría y separa por filtración. Se evapora la solución orgánica bajo vacío (a 30°C/21 mbar) para obtener un producto de reacción crudo conteniendo 3,4-metilendioxibenzaldehído con un rendimiento del 92% CG y una conversión del 99,5%.

Ejemplo 9

65 Operando como se ha descrito en el ejemplo 2, se hace reaccionar 5,0 g (0,03 moles) de alcohol verátrico (alcohol 3,4-dimetoxi bencílico, en 50 g de tolueno, con 2,25 g (0,075 moles) de p-formaldehído en presencia de 1,25 g de zirconia (ZrO₂) XZO 632/03 de Melcat.

ES 2 337 396 T3

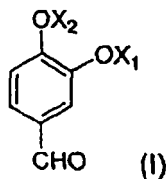
Después de filtración del catalizador y evaporación bajo vacío (a 30°C/21 mbar) se obtiene un producto de reacción crudo conteniendo aldehído verátrico con un rendimiento del 96,5% CG y una conversión del 98,3%.

Los ejemplos aquí presentados demuestran que la reacción de Oppenauer, cuando se lleva a cabo en presencia de formaldehído sobre los alcoholes de bencilo 3,4-dioxo-sustituidos de fórmula (II), se desarrolla con una eficiencia inesperadamente alta. La eficiencia es evidente a partir del rendimiento y porcentajes de conversión.

Por comparación la reacción se desarrolla en una forma mucho menos eficiente (en términos de rendimiento y conversión) cuando se lleva a cabo con formaldehído o alcoholes bencílicos diferentes de los de fórmula (II), o cuando se lleva a cabo con los mismos alcoholes bencílicos de fórmula (II) pero en presencia de aceptores de hidrógeno aparte de formaldehído.

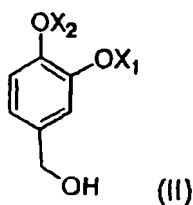
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula (I)



en donde X^1 y X^2 , iguales o diferentes entre sí, representan hidrógeno, alquilo C1-C8 lineal o ramificado, con la condición de que por lo menos uno de X_1 y X_2 sea diferente de hidrógeno, u (OX_1) y (OX_2), tomados juntos, formen un grupo -O-T-O en donde T es alquileo C1-C3 opcionalmente sustituido con alquilo C1-C5,

caracterizado por tratar un compuesto de fórmula (II)



en donde X^1 y X^2 tienen el significado antes indicado, con formaldehído en presencia de un catalizador de oxidación elegido entre alcóxidos de aluminio, zirconios, hidrotalcitas, alcóxidos de zirconio.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, en donde X_1 y X_2 representan un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, o X_1 y X_2 juntos forman la estructura -O-T-O, en donde T se elige entre metileno, etileno, propileno y 2,2-dimetilpropileno.

3. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto de fórmula (I) se elige entre alcohol 3,4-dimetoxi bencílico, alcohol 3,4-dietoxi bencílico, alcohol 3,4-metilendioxi bencílico, alcohol 3-etoxi-4-metoxi bencílico.

4. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el alcóxido de aluminio se utiliza en una cantidad entre 5% y 50% molar respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

5. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el alcóxido de aluminio se utiliza en una cantidad entre 5% y 50% respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

6. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el alcóxido de aluminio se utiliza en una cantidad entre 8% y 25% respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

7. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el alcóxido de aluminio se utiliza en una cantidad entre 8% y 20% respecto a los moles del compuesto de fórmula (II).

8. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el la hidrotalcita o zirconio se utilizan en una cantidad entre 5% y 80% peso/peso, con respecto al peso del compuesto de fórmula (II).

9. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el la hidrotalcita o zirconio se utilizan en una cantidad entre 10% y 50% peso/peso, con respecto al peso del compuesto de fórmula (II).

10. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-3, en donde el la hidrotalcita o zirconio se utilizan en una cantidad entre 15% y 30% peso/peso, con respecto al peso del compuesto de fórmula (II).

11. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-10, conducido a una temperatura entre 50°C y 160°C.

12. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-10, conducido a una temperatura entre 80°C y 120°C.

13. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-10, conducido a una temperatura entre 90°C y 110°C.

ES 2 337 396 T3

14. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-13, en donde el formaldehído está presente en una relación molar entre 1 y 5 respecto del compuesto de fórmula (II).

5 15. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1-13, en donde el formaldehído está presente en una relación molar entre 1 y 3 respecto del compuesto de fórmula (II).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65