

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 juin 2009 (25.06.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/077383 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 51/367 (2006.01) C07C 45/29 (2006.01)
C07C 59/52 (2006.01) C07C 47/575 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01) C07C 47/58 (2006.01)

(74) Mandataires : DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude etc.;
Rhodia Services, Direction de la Propriété Industrielle, 40,
rue de la Haie Coq, F-93306 Aubervilliers (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2008/067107

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
9 décembre 2008 (09.12.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
07/08823 18 décembre 2007 (18.12.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : RHO-
DIA OPERATIONS [FR/FR]; 40, rue de la Haie Coq,
F-93306 Aubervilliers (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
HEINISCH, Bruno [FR/FR]; 54, rue Docteur Ollier,
F-69100 Lyon (FR). PITIOT, Pascal [FR/FR]; 11,
rue Saint Agnan, F-69008 Lyon (FR). GRIENEISEN,
Jean-Louis [FR/FR]; 6, impasse Diderot, F-69960 Corbas
(FR).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(54) Title: METHOD FOR PREPARING OPTIONALLY SUBSTITUTED P-HYDROXYMANDELIC COMPOUNDS AND DERIVATIVES THEREOF

(54) Titre : PROCÉDE DE PRÉPARATION DE COMPOSÉS P-HYDROXYMANDELIQUES ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉS ET DÉRIVÉS

(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing optionally substituted P-hydroxymandelic compounds and derivatives thereof. The method for preparing the mandelic compounds of the invention comprises condensing in water, in the presence of an alkaline agent, an aromatic compound bearing at least one hydroxyl group and having a free para position, with glyoxylic acid, wherein said method is characterised in that said reaction is carried out in a piston-flow reactor.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés. Le procédé de préparation de composés mandéliques de l'invention, comprenant la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, est caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un réacteur à écoulement piston.

WO 2009/077383 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES
P-HYDROXYMANDELIQUES EVENTUELLEMENT SUBSTITUES ET
DERIVES.

5

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués et dérivés.

Dans l'exposé qui suit de l'invention, on entend par "composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués" un composé aromatique au moins porteur d'un groupe -CHOH-COOH en position para d'un groupe hydroxyle.

La présente invention vise plus particulièrement la préparation de l'acide p-hydroxymandélique, de l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique et de l'acide 3-éthoxy-4-hydroxymandélique.

15

La vanilline est obtenue à partir de sources naturelles telles que la lignine, l'acide férulique mais une part importante de la vanilline est produite par voie chimique.

De nombreuses méthodes de préparation diverses et variées, sont décrites dans la littérature (KIRK-OTHMER - Encyclopedia of Chemical Technology 24, p 812-825, 4ème édition (1997)).

Une voie d'accès classique à la vanilline implique une réaction de condensation d'acide glyoxylique sur le gaiacol en milieu basique, pour obtenir l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique. Ce produit est ensuite oxydé pour conduire à la vanilline.

Le rendement de la condensation est limité par le fait que la réaction de condensation n'est pas sélective et conduit également à l'acide o-hydroxy-mandélique ainsi qu'à des acides dimandéliques.

La formation des acides dimandéliques résulte d'une réaction subséquente, à savoir une deuxième condensation d'acide glyoxylique sur un acide mandélique.

On cherche à limiter ces réactions subséquentes afin d'obtenir une sélectivité optimale.

Les procédés continus sont le plus souvent conduits dans une cascade de plusieurs réacteurs de type parfaitement agités.

Cependant, la multiplication des réacteurs induit des coûts tant au niveau de la réalisation qu'au niveau de l'exploitation.

L'invention a pour but de proposer un procédé de préparation de composés mandéliques permettant de surmonter un ou plusieurs des inconvénients évoqués ci-dessus, et en particulier d'obtenir une sélectivité améliorée.

5

L'objet de la présente invention est donc un procédé de préparation d'un composé p-hydroxymandélique éventuellement substitué et dérivé, comprenant la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, qui est caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un réacteur à écoulement piston.

10

Selon des modes de réalisation préférés, le réacteur est un réacteur tubulaire ou un réacteur colonne.

15

Dans l'exposé qui suit la présente invention, on entend par « réacteur tubulaire », un réacteur en forme de tube et par « réacteur colonne » un réacteur vertical de section circulaire.

20

Par « écoulement piston », on définit un écoulement unidirectionnel dans lequel dans un plan perpendiculaire à l'écoulement, tous les filets fluides se déplacent avec une vitesse uniforme et toutes les grandeurs physiques y sont identiques. Dans un tel écoulement, le mélange radial est parfait alors qu'il n'y a pas de mélange axial. En pratique, ces conditions sont considérées comme remplies lorsque l'écoulement est turbulent.

25

On estime qu'un écoulement est turbulent lorsque le nombre de Reynolds est supérieur ou égal à 2000, et préférentiellement lorsqu'il est supérieur à 5000.

On rappelle que la définition du nombre de Reynolds est :

30

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\mu}$$

dans laquelle :

35

- ρ est la masse volumique du fluide en kg/m^3 ;
- v est la vitesse d'écoulement en m/s ;
- d est le diamètre du réacteur en m
- μ est la viscosité dynamique en $\text{Pa}\cdot\text{s}$

La figure 1 est une représentation schématique d'un réacteur tubulaire formé de tubes concentriques.

La figure 2 est une représentation schématique d'un réacteur en forme de colonne.

La figure 3 représente schématiquement un réacteur multi-tubulaire comprenant des tubes réunis en faisceau.

Conformément au procédé de l'invention, il a été trouvé que la mise en œuvre du procédé décrit dans un réacteur tubulaire à écoulement piston permettait l'obtention d'une sélectivité améliorée. En effet, une bonne sélectivité a été obtenue en raison d'une limitation des réactions subséquentes.

Le procédé a par ailleurs comme avantage un faible encombrement ainsi qu'une économie de coûts de fonctionnement et d'investissement comparativement à une cascade de réacteurs parfaitement agités, équipés chacun de moyens d'introduction des réactifs, de soutirage des produits, ainsi que des dispositifs de mélange des réactifs et de contrôle des paramètres de procédé.

Le procédé décrit propose de préparer des composés p-hydroxymandéliques en effectuant une réaction de condensation d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle, et de l'acide glyoxylique en présence d'un agent alcalin et éventuellement en présence d'un catalyseur.

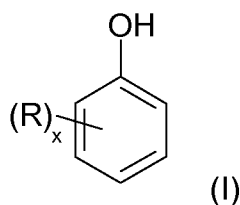
Dans l'exposé qui suit, on entend par « composé aromatique » un composé cyclique présentant des doubles liaisons délocalisés tels que défini dans la littérature, notamment par M. SMITH et J. MARCH *Advanced Organic Chemistry*, 5^{ème} Edition, John Wiley and Sons, 1992, pp.46 et suivantes.

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement à un composé aromatique tel que le phénol mais également aux phénols substitués ayant au moins une position en para- du groupe hydroxyle non substituée.

Le noyau aromatique est porteur d'au moins un groupe hydroxyle mais il peut être également porteur d'un ou plusieurs autres substituants. Généralement, par plusieurs substituants, on définit moins de quatre substituants par noyau aromatique.

N'importe quel substituant peut être présent dans la mesure où il n'interfère pas dans la réaction de l'invention.

Ainsi, le procédé de l'invention est bien adapté pour s'appliquer aux composés aromatiques hydroxylés répondant à la formule suivante (I) :



dans ladite formule,

- au moins la position en para du groupe hydroxyle est libre,
- R représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- 5 - x, nombre de substituants sur un cycle, est un nombre inférieur ou égal à 4,
- lorsque x est supérieur à 1, deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle saturé, insaturé ou aromatique, ayant
- 10 de 5 à 7 atomes et comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

Dans la formule (I), les groupes R, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alkoxy, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, un groupe hydroxyle, un groupe

15 nitro, un atome d'halogène, un groupe halogéno ou perhalogénoalkyle, un groupe formyle, un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone ; un groupe carboxylique, un groupe amino ou amido substitué ou non par un ou deux groupes alkyle ou phényle. Il est à noter que le groupe carboxylique peut être salifié de préférence par un métal alcalin (sodium, potassium) ou estérifié

20 par exemple par un groupe alkyle ou phényle.

Dans la formule (I), lorsque x est supérieur à 1, deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux, peuvent être liés entre eux par un groupe alkylène, alcénylène ou alcénylidène ayant de 3 à 5 atomes de carbone pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7

25 atomes : un ou plusieurs (de préférence 2 ou 3) atomes de carbone pouvant être remplacés par un hétéroatome, de préférence l'oxygène.

Dans le cadre de l'invention, on entend par « alkyle », une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 15 atomes de carbone et de préférence de 1 ou 2 à 10 atomes de carbone.

30 Par « alkoxy », on entend un groupe alkyl-O- dans lequel le terme alkyle a la signification donnée ci-dessus. Des exemples préférés de groupes alkoxy sont les groupes méthoxy ou éthoxy.

Par « alcényle », on entend un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 15 atomes de carbone, comprenant une ou plusieurs doubles

35 liaisons, de préférence, 1 à 2 doubles liaisons.

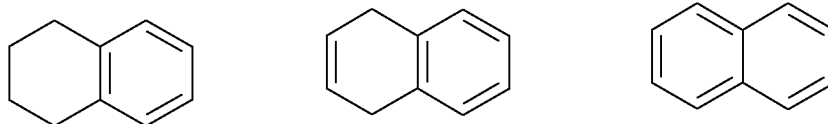
Par « cycloalkyle », on entend un groupe hydrocarboné cyclique, comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par « aryle », on entend un groupe mono- ou polycyclique aromatique, de préférence, mono- ou bicyclique comprenant de 6 à 12 atomes de carbone, de préférence, phényle ou naphthyle.

Par « arylalkyle », on entend un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié porteur d'un cycle aromatique monocyclique et comprenant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, benzyle.

Par « halogéno ou perhalogénoalkyle », on entend l'un des groupes suivants : $-CX_3$, $- [CX_2]_p - CX_3$ ou $- C_p H_a F_b$ dans lesdits groupes, X représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de fluor ; p représente un nombre allant de 1 à 10, b un nombre allant de 3 à 21 et $a + b = 2p + 1$.

Dans le cas où x est supérieur à 1, deux groupes R placés sur deux atomes de carbone vicinaux, peuvent être liés entre eux par un groupe alkylène, alcénylène ou alcénylidène pour former un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes formant ainsi un bicycle. Des exemples de squelettes bicycliques préférés sont les suivants :



Les composés qui conviennent particulièrement bien à la mise en œuvre du procédé de l'invention répondent à la formule (I) dans laquelle R, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe hydroxyle,
- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy,
- un groupe phényle,
- un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor, chlore ou brome.

Pour ce qui est de la définition de x, x est avantageusement égal à 0, 1 ou 2 et plus préférentiellement égal à 1.

L'invention s'applique préférentiellement aux composés répondant à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et x est égal à 1.

A titre illustratif de composés répondant à la formule (I), on peut mentionner :

- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 0, tels que :
 - . le phénol,
- 10 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 1, tels que :
 - . la pyrocatechine
 - . la résorcine
 - . l'o-crésol
 - . le m-crésol
 - 15 . le 2-éthylphénol
 - . le 3-éthylphénol
 - . le 2-propylphénol
 - . le 2-sec-butylphénol
 - . le 2-tert-butylphénol
 - 20 . le 3-tert-butylphénol
 - . le 2-méthoxyphénol (gaiacol)
 - . le 3-méthoxyphénol
 - . le 2-éthoxyphénol (guétol)
 - . le 2-isopropoxyphénol
 - 25 . l'aldéhyde salicylique
 - . le salicylate de méthyle
 - . le 2-chlorophénol
 - . le 3-chlorophénol
 - . le 3-nitrophénol
- 30 - ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 2, tels que :
 - . le 2,3-diméthylphénol
 - . le 2,5-diméthylphénol
 - . le 3,5-diméthylphénol
 - . le 2-hydroxy-5-acétamidobenzaldéhyde
 - 35 . le 2-hydroxy-5-éthamidobenzaldéhyde
 - . le 2,3-dichlorophénol
 - . le 2,5-dichlorophénol
 - . le 3,5-dichlorophénol

- . le pyrogallol
- ceux répondant à la formule (I) dans laquelle x est égal à 3, tels que :
 - . le 2,3,5-triméthylphénol
 - . le 3,5-di-tertbutylphénol
- 5 . le 2,3,5-trichlorophénol
- ceux répondant à la formule (I) présentant un groupe naphthalénique, tels que :
 - . le 1-naphtol
 - . le 2-naphtol
- 10 . le 1,2-dihydroxynaphtalène
- . le 1,5-dihydroxynaphtalène
- . le 2,3-dihydroxynaphtalène
- . le 2,6-dihydroxynaphtalène
- . le 2,7-dihydroxynaphtalène
- 15 . le 6-bromo-2-naphtol
- ceux répondant à la formule (I) présentant un enchaînement de noyaux benzéniques :
 - . le 2-phénoxyphénol
 - . le 3-phénoxyphénol
- 20 Parmi la liste des composés précités, les composés aromatiques porteurs d'au moins un groupe hydroxyle mis en œuvre préférentiellement sont : le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, le 3-éthylphénol, le 2-tert-butylphénol, le gaïacol, le guétol.
- Les composés auxquels s'applique préférentiellement le procédé de
- 25 l'invention sont le gaïacol et le guétol.
- Conformément au procédé de l'invention, on effectue la condensation du composé aromatique hydroxylé et de l'acide glyoxylique, en phase liquide, en présence d'un agent alcalin.
- Comme agents alcalins, on fait appel de préférence à un hydroxyde de
- 30 métal alcalin qui peut être notamment l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour des considérations économiques, on choisit préférentiellement l'hydroxyde de sodium.
- La présence de la base conduit à la salification du composé aromatique hydroxylé d'une part et de la fonction carboxylique d'autre part.
- 35 La solution d'hydroxyde de métal alcalin mise en œuvre a une concentration généralement comprise entre 10 et 50 % en poids.
- La quantité d'hydroxyde de métal alcalin introduite dans le milieu réactionnel tient compte de la quantité nécessaire pour salifier la fonction

hydroxyle du composé aromatique hydroxylé et la fonction carboxylique de l'acide glyoxylique.

Généralement, la quantité d'hydroxyde de métal alcalin varie entre 80 et 120 % de la quantité stœchiométrique.

5 L'acide glyoxylique peut être utilisé en solution aqueuse ayant une concentration variant par exemple, entre 15 et 70 % en poids. On a recours, d'une manière préférée, aux solutions commerciales dont la concentration est d'environ 50% en poids.

On fait réagir l'acide glyoxylique sur le composé aromatique hydroxylé.
10 Le rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé et l'acide glyoxylique varie entre 1,0 et 4,0.

La concentration du composé aromatique hydroxylé est comprise de préférence entre 0,5 et 1,5 moles/litre, et plus particulièrement aux environs de 1 mole/litre.

15 Une variante possible consiste à effectuer la réaction en présence d'un catalyseur de type acide dicarboxylique, de préférence l'acide oxalique comme décrit dans WO 99/65853.

La quantité de catalyseur mise en œuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles d'acide glyoxylique est
20 choisie avantageusement entre 0,5 et 2,5 % de préférence, entre 1 et 2 %.

La température de la réaction est choisie avantageusement entre 20°C et 90°C, et de préférence entre 30°C et 40°C.

La réaction est conduite à pression atmosphérique mais sous
25 atmosphère contrôlée de gaz inertes, de préférence d'azote ou éventuellement de gaz rares, en particulier l'argon. On choisit préférentiellement l'azote.

De préférence, le composé aromatique hydroxylé et la base sont
mélangés au préalable. Cette variante permet de mieux maîtriser la température lors de la réaction exothermique de salification de l'acide glyoxylique.

30 Ainsi, selon un mode de réalisation préféré du procédé, le composé aromatique hydroxylé est d'abord mis en contact avec l'hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse.

La solution résultante est ensuite mise en contact avec l'acide glyoxylique et le mélange obtenu est ensuite introduit dans le réacteur à
35 écoulement piston.

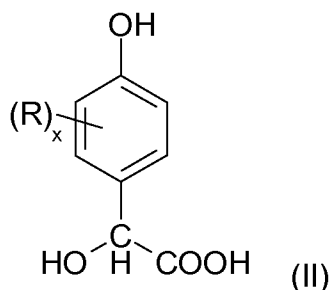
Le mélange obtenu a une viscosité à 20°C comprise entre 1,5 et 3 mPa.s.

Le débit d'introduction dudit mélange varie entre 0,010 à 20 m³/h.

Le temps de séjour dans le réacteur est compris de préférence entre 10 min et 2 heures.

En fin de réaction, on sépare le composé p-hydroxymandélique obtenu du mélange réactionnel sous forme salifiée selon les techniques classiques de
5 séparation, notamment par cristallisation ou par extraction à l'aide d'un solvant organique approprié.

Le procédé de l'invention conduit à l'obtention de composés p-hydroxymandéliques éventuellement substitués qui peuvent être représentés par la formule (II) suivante :



dans ladite formule (II), R et x ayant la signification donnée dans la formule (I).

Ces produits sont particulièrement intéressants car ce sont des produits intermédiaires permettant entre autres, d'obtenir par réduction, des acides hydroxyarylacétiques ou par oxydation, des acides hydroxyarylglyoxyliques (= hydroxyaryl α -oxoacétiques) ou des aldéhydes hydroxyaromatiques.
15

Une application préférée de l'invention est la préparation d'aldéhydes hydroxyaromatiques, par oxydation des composés de formule (II) obtenus selon l'invention.

Le mélange réactionnel obtenu précédemment peut être utilisé tel quel.
20 Toutefois, il est préférable de récupérer le composé aromatique hydroxylé qui n'a pas réagi.

A cet effet, on peut mettre en œuvre les traitements décrits dans l'état de la technique notamment dans FR-A 2379501.

Il consiste à ajouter un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou sulfurique de manière à ajuster le pH entre 5 et 7 puis à extraire le composé aromatique hydroxylé qui n'a pas réagi dans un solvant organique, notamment éther, toluène...
25

Après extraction, les phases aqueuse et organique sont séparées.

La phase aqueuse comprend le composé p-hydroxymandélique (II) qui
30 va ensuite être oxydé

L'oxydation peut être conduite selon les techniques décrites dans la littérature. Ainsi, on peut se référer à P. HEBERT [Bull. Soc. Chim. France, 27, p.45-55(1920)] et à NAGAI SHIGEKI et al, [JP-A 76/128934]. L'oxydation est

généralement conduite par l'oxygène ou l'air sous pression, en milieu basique et en présence d'un catalyseur approprié tel que par exemple, les dérivés du chrome, cobalt, cuivre, vanadium ou osmium.

5 Ainsi, l'invention permet d'accéder facilement au 4-hydroxybenzaldéhyde et à la vanilline et ses analogues, par exemple 3-éthyl-vanilline, 3-isopropylvanilline, par oxydation respectivement de l'acide p-hydroxymandélique et des acides 4-hydroxy-3-méthoxymandélique, 3-éthoxy-4-hydroxy-mandélique et 4-hydroxy-3-isopropoxymandélique.

10 Le réacteur dans lequel le procédé selon l'invention est mis en œuvre est un réacteur à écoulement piston.

Le plus souvent, le réacteur présentera un rapport longueur / diamètre supérieur à 3. Il peut s'agir notamment d'un réacteur tubulaire présentant un rapport longueur / diamètre compris entre 4 et 30 et en particulier compris
15 entre 5 et 10.

Avantageusement, le réacteur tubulaire est formé de manière à avoir un faible encombrement, par exemple lorsqu'il est replié.

Le matériau du réacteur n'est pas particulièrement limité. Il sera choisi de manière à être inerte dans les conditions réactionnelles. Généralement, on
20 choisira un réacteur en acier inoxydable.

Les réacteurs tubulaires sont généralement disposés à l'horizontale. Toutefois, afin de s'adapter aux contraintes spatiales, il peut également être envisagé de prévoir un réacteur disposé à la verticale ou encore incliné. De préférence, le réacteur est disposé de manière verticale.

25 Dans le cas d'un réacteur incliné ou vertical, il est préféré d'alimenter le réacteur par le dessous, afin de faciliter l'opération de dégazage.

Avantageusement, un ou plusieurs plateaux perforés sont disposés à proximité de l'entrée des réactifs afin d'assurer une bonne homogénéité des fluides dans cette section du réacteur.

30 Avantageusement, le réacteur tubulaire est en forme de colonne. Il est équipé de conduits d'entrée des réactifs et de sortie du mélange réactionnel. L'alimentation des réactifs est réalisée par des moyens classiques tels que par exemple une pompe et plus particulièrement une pompe à centrifuge ou une pompe volumétrique.

35 En principe, il est préféré de travailler en phase liquide seulement, en l'absence de phase gazeuse.

Le réacteur tubulaire peut être équipé d'un garnissage.

La présence dans le réacteur d'un garnissage crée des turbulences qui assurent une homogénéité du mélange réactionnel sur toute la section du réacteur. Le garnissage permet ainsi de maintenir le caractère d'écoulement piston, y compris pour des vitesses d'écoulement faibles, par exemple de
5 l'ordre du mm/s.

Le matériau du garnissage importe peu, du moment qu'il est chimiquement inerte vis-à-vis du mélange réactionnel dans les conditions de la réaction. Généralement, il s'agit de matériaux tels que du verre, du métal, notamment de l'acier inoxydable, du carbone, du polymère ou encore de la
10 céramique.

Différents types de garnissages peuvent être envisagés.

Il peut s'agir de garnissage en vrac, qui consiste en de petits objets par exemple sous forme d'anneaux, de selles, de boules ou cylindres creux, dont est rempli tout ou partie du réacteur.

15 De préférence, le garnissage est disposé dans le réacteur à proximité de l'entrée des réactifs.

Dans le cas d'un réacteur disposé à la verticale, le garnissage est disposé de préférence sur toute la hauteur du réacteur. Il y a alors lieu de prévoir un support approprié, par exemple sous forme de croisillons, afin de
20 maintenir le garnissage en place.

Particulièrement préféré est un garnissage de type mélangeur statique, composé d'éléments de mélange comportant des lames de guidage arrangées selon des angles précis et disposées de manière complexe. Ce type de garnissage est par exemple commercialisé par la société SULZER sous la
25 dénomination SMV et SMX.

Pour la description de ces garnissages, on peut se référer à l'article « Don't Be Baffled By Static Mixers » paru dans Chemical Engineering, May 2003.

D'un point de vue pratique, on choisit un tube linéaire sans garnissage replié sur lui-même et disposé horizontalement ou verticalement lorsque le
30 nombre de Reynolds est supérieur à 2000, et préférentiellement lorsqu'il est supérieur à 5000.

Lorsque le nombre de Reynolds est inférieur à 2000, on préfère mettre en œuvre un réacteur avec garnissage.

35 Il est à noter qu'il est possible lorsque le réacteur est un tube replié sur lui-même de l'équiper partiellement d'un garnissage. Après chaque coude du tube, on introduit un tronçon de garnissage d'une longueur équivalente par

exemple de 3 à 6 fois le diamètre du tube, sur toute ou partie de la longueur droite du tube située entre deux coudes successifs.

Les figures annexées illustrent le type d'appareillages susceptibles d'être utilisés pour la mise en œuvre du procédé de l'invention.

5 La figure 1 représente un réacteur tubulaire formé de tubes concentriques.

Ainsi, le réacteur est constitué d'un tube (1) à l'intérieur duquel circulent les réactifs en mélange qui entrent en (6) et les produits qui sortent en (7).

10 L'échange thermique est assuré par un fluide caloporteur, circulant dans une double enveloppe (2), qui entre en (4) et qui sort en (5). Il s'agit généralement de l'eau ou un solvant organique approprié comme par exemple un éther aromatique comme l'oxyde de biphényle et/ou l'oxyde de benzyle, une huile paraffinique et/ou naphénique, résidus de distillation du pétrole, etc...

15 Le tube peut contenir des tronçons de garnissage après chaque coude (3).

La figure 2 représente un réacteur en forme de colonne (10) équipé d'une double enveloppe (11) ou tout moyen équivalent, dans laquelle circule un fluide caloporteur qui entre en (12) et sort en (13).

20 La colonne est munie d'un garnissage (14).

Les réactifs sont introduits en (15) et les produits ressortent en (16).

Il est à noter que l'invention n'exclut pas le cas où le réacteur tubulaire représenté par la figure 3 soit du type échangeur à calandre multitubulaire vertical.

25 Il comprend une zone d'introduction des réactifs (20), une zone centrale (21) et une zone de sortie des réactifs (22). La zone centrale comprend un faisceau de tubes parallèles (23) ; chaque tube comportant une entrée débouchant dans la zone d'entrée et une sortie débouchant dans la zone de sortie.

30 Le fluide caloporteur entrant en (24) et sortant en (25) circule dans la calandre (28) autour des tubes.

Les réactifs sont introduits en (26) et les produits ressortent en (27).

Les tubes peuvent ou non être équipés de garnissage.

35 Les appareillages proposés sont particulièrement utiles pour le procédé décrit car ils permettent de maintenir un écoulement piston pour une réaction qui nécessite un long temps de séjour, avec des vitesses d'écoulement faibles.

Par ailleurs, il permet de limiter les réactions subséquentes conduisant à des composés secondaires non désirés

L'invention sera expliquée plus en détail au moyen de l'exemple ci-après d'un mode préféré de réalisation de l'invention, donné à titre non limitatif.

5 EXEMPLES

Sauf indication contraire, les pourcentages indiqués sont exprimés en poids.

Dans les exemples, on définit le taux de conversion, le rendement et la sélectivité obtenus.

10 Le taux de conversion (TT) correspond au rapport entre le nombre de réactif (acide glyoxylique) transformées et le nombre de moles de réactif (acide glyoxylique) engagées.

La sélectivité (RT) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées (acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique) et le nombre de
15 moles de réactif (acide glyoxylique) transformées.

Exemple 1

Dans un réacteur de 6 litres muni d'une double-enveloppe, d'une électrode de pH, d'une sonde de température, d'un réfrigérant, d'une arrivée
20 de gaz inerte et d'une agitation mécanique, on alimente :

- 41 kg/h d'eau distillée,
- 8,9 kg/h d'une solution aqueuse de soude à 30 % en poids,
- 5,48 kg/h de gaïacol
- 3,85 kg/h d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique à 50 % en poids.

25 Cette solution est ensuite alimentée avec un débit de 58l/h dans un réacteur tubulaire tel qu'illustré par la figure 2, d'un volume d'environ 15 litres (longueur de 2 m et diamètre de 100 mm), garni d'un garnissage Sulzer SMX.

La température du réacteur piston est maintenue à 38°C.

Dans ces conditions, le temps de séjour dans le réacteur est de 16
30 minutes et le nombre de Reynolds est de 140.

A la sortie du réacteur tubulaire, on dose les produits de la réaction par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous.

On n'observe pas d'encrassement du réacteur, même au bout de
35 plusieurs mois.

Exemple 2 (exemple comparatif)

On reproduit l'exemple 1 à la différence que l'on n'introduit pas le mélange réactionnel du premier réacteur dans un réacteur tubulaire mais dans une cascade de deux réacteurs de type parfaitement agités équipés d'un agitateur à hélice à 4 pales inclinées, chaque réacteur ayant un volume de 10 litres.

A la sortie du dernier réacteur, on dose les produits de la réaction par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous.

10

Tableau (I)

Réf. Ex.	Conversion	Acide 4-hydroxy-3-méthoxy-mandélique	Acide 2-hydroxy-3-méthoxy-mandélique	Acide 2-hydroxy-3-méthoxy-1,5-dimandélique
1	TT = 72,2 %	RT = 81,9 %	RT = 6,1 %	RT = 11,1 %.
2	TT = 71,9 %	RT = 79,3 %	RT = 5,8 %	RT = 14,7 %

On constate que pour un taux de conversion équivalent, la sélectivité en produit recherché, l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique, est plus élevée pour un réacteur tubulaire que pour une cascade de réacteurs de type parfaitement agités.

15

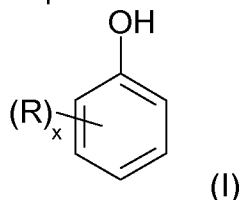
L'utilisation d'un réacteur tubulaire comportant un garnissage permet donc d'augmenter la sélectivité du procédé de préparation de composés p-hydroxymandéliques comme l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique.

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé de préparation d'un composé p-hydroxymandélique éventuellement substitué et dérivé, comprenant la condensation dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe hydroxyle et dont la position en para est libre, avec l'acide glyoxylique, caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un réacteur à écoulement piston.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le réacteur ne comporte pas de garnissage lorsque l'écoulement dans le réacteur présente un nombre de Reynolds supérieur ou égal à 2000 et de préférence supérieur à 5000.
- 3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le réacteur comporte un garnissage lorsque l'écoulement dans le réacteur présente un nombre de Reynolds inférieur à 2000.
- 4 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé par le fait que le réacteur présente un rapport longueur / diamètre compris entre 4 et 30.
- 5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le réacteur présente un rapport longueur / diamètre compris entre 5 et 10.
- 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le réacteur est un réacteur tubulaire formé de tubes concentriques, un réacteur en forme de colonne ou un réacteur tubulaire comprenant des tubes réunis en faisceau.
- 7 - Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que le réacteur est un réacteur colonne.
- 8 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que le garnissage est un garnissage de type mélangeur statique.
- 9 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que le garnissage est composé d'éléments de mélange comportant des lames de guidage

arrangés à des angles précis et arrangés de manière complexe et commercialisé par la société SULZER sous la dénomination SMV et SMX.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait que le
5 composé aromatique hydroxylé répond à la formule suivante (I) :



dans ladite formule,

- au moins la position en para du groupe hydroxyle est libre,
- R représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs substituants,
10 identiques ou différents,
- x, nombre de substituants sur un cycle, est un nombre inférieur ou égal à 4,
- lorsque x est supérieur à 1, deux groupes R placés sur deux atomes de
15 carbone vicinaux peuvent former ensemble et avec les atomes de carbone qui les portent un cycle saturé, insaturé ou aromatique, ayant de 5 à 7 atomes et comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que le composé
20 aromatique hydroxylé répond à la formule (I) dans laquelle les groupes R, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alkoxy, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, un groupe hydroxyle, un groupe nitro, un atome d'halogène, un groupe halogéno ou perhalogénoalkyle, un groupe formyle, un groupe acyle ayant de 2 à 6
25 atomes de carbone ; un groupe carboxylique éventuellement salifié ou estérifié ; un groupe amino ou amido substitué ou non par un ou deux groupes alkyle ou phényle.

12 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que le composé
30 aromatique hydroxylé de formule (I) est le phénol, l'o-crésol, le m-crésol, le 3-éthylphénol, le 2-tert-butylphénol, le gaïacol, le guétol.

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que
35 le rapport molaire entre le composé aromatique hydroxylé de formule (I) et l'acide glyoxylique varie entre 1,0 et 4,0.

- 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que la viscosité du mélange à 20°C est comprise entre 1,5 et 3 mPa.
- 5 15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que la température de la réaction varie entre 20°C et 90°C, de préférence entre 30°C et 40°C.
- 10 16 - Procédé de préparation d'un aldéhyde 4-hydroxyaromatique par oxydation d'un composé p-hydroxymandélique éventuellement substitué obtenu selon le procédé décrit dans l'une des revendications 1 à 15.
- 17 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé par le fait que l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique est oxydé en vanilline.
- 15 18 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé par le fait que l'acide 3-éthoxy-4-hydroxymandélique est oxydé en éthylvanilline.

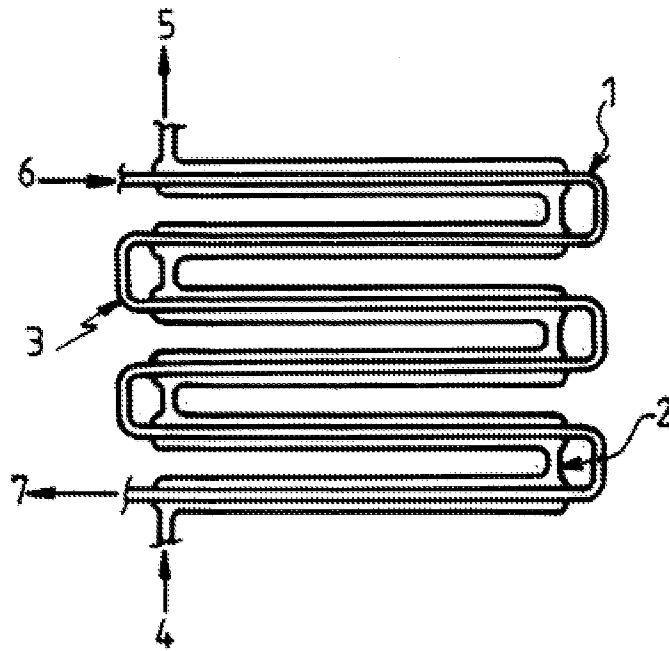


FIG. 1

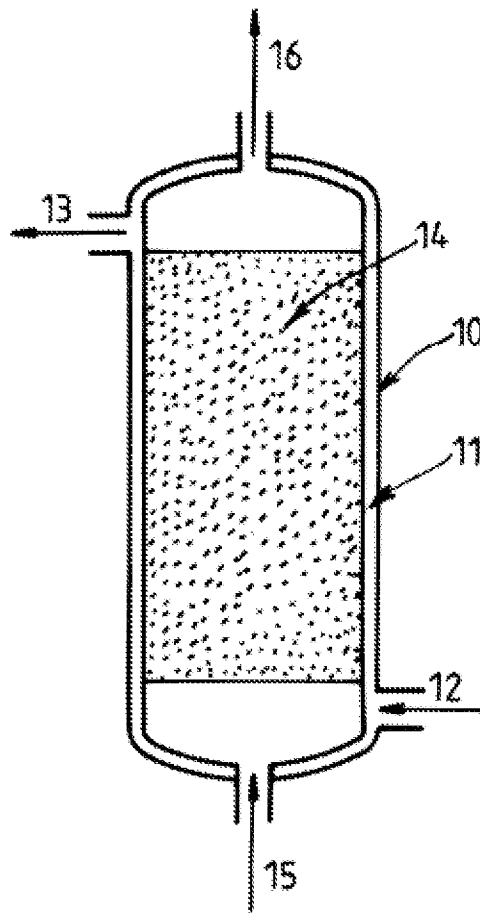


FIG. 2

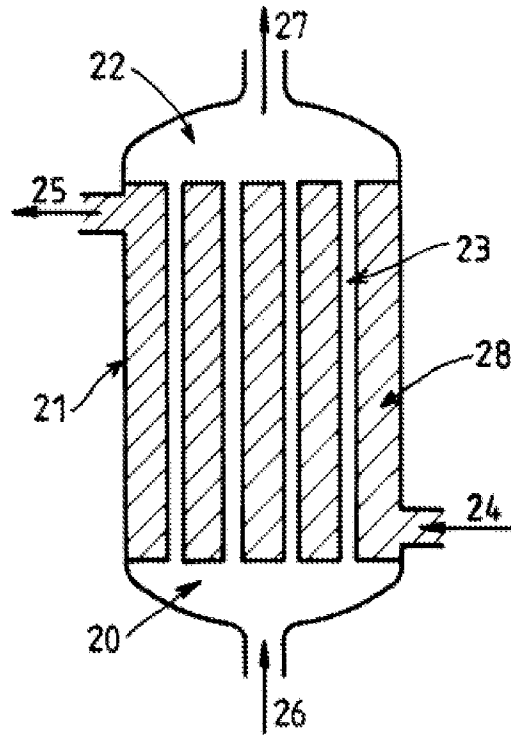


FIG.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/067107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C51/367 C07C59/52 C07C59/64
ADD. C07C45/29 C07C47/575 C07C47/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 379 501 A (UBE INDUSTRIES [JP]) 1 September 1978 (1978-09-01) cited in the application examples 1-33 claims 1-3	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 mars 2009

Date of mailing of the International search report

11/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Delanghe, Patrick

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/067107

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2379501	A	01-09-1978	DE	2804063 A1	10-08-1978
			IT	1092403 B	12-07-1985
			US	4165341 A	21-08-1979

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2008/067107

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07C51/367 C07C59/52 C07C59/64
 ADD. C07C45/29 C07C47/575 C07C47/58

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 379 501 A (UBE INDUSTRIES [JP]) 1 septembre 1978 (1978-09-01) cité dans la demande exemples 1-33 revendications 1-3	1

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 mars 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/03/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Delanghe, Patrick

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets.

Demande internationale n°

PCT/EP2008/067107

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2379501	A	01-09-1978	DE	2804063 A1	10-08-1978
			IT	1092403 B	12-07-1985
			US	4165341 A	21-08-1979
