

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 25333

(54) Procédé industriel de préparation en continu de l'acide p-hydroxymandélique racémique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 C 53/134.**

(22) Date de dépôt..... 28 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 4-6-1982.

(71) Déposant : Société anonyme dite : SOCIETE FRANÇAISE HOECHST, résidant en France.

(72) Invention de : Bernard Lefebvre.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

1.

La présente invention concerne un procédé industriel de préparation en continu de l'acide p-hydroxymandélique racémique par condensation à chaud, en milieu aqueux alcalin, de l'acide glyoxylique avec le phénol.

5 L'acide p-hydroxymandélique racémique est une matière première privilégiée pour préparer, par exemple, le p-hydroxybenzaldéhyde par oxydation décarboxylante catalytique selon le brevet allemand n° 621 567 ou le p-hydroxyphénylacétonitrile selon le brevet des Etats-Unis d'Amérique
10 n° 4 154 757.

Il est connu dans l'art antérieur d'accéder à l'acide p-hydroxymandélique racémique par condensation du phénol avec l'acide glyoxylique en milieu aqueux alcalin, soit à la température ambiante ou à une température inférieure ou
15 égale à 35°C, selon, par exemple, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 198 523, soit, plus rapidement, à une température inférieure ou égale à 100°C, selon la demande de brevet français n° 78-31 123.

On sait que cette condensation n'est pas régio-sélective et qu'elle fournit à côté de l'acide p-hydroxymandélique racémique majoritaire son isomère ortho : l'acide o-hydroxymandélique racémique. De plus, d'autres réactions secondaires importantes risquent de se produire dans certains cas telles que la dégradation de l'acide glyoxylique engagé en
20 acides oxaliques et glucolique par réaction de Cannizzaro ou encore la condensation de l'acide glyoxylique non transformé avec les acides ortho ou para-hydroxymandéliques racémiques formés pour conduire à des acides hydroxy-aromatiques substitués en position 2,4 par un groupement hydroxy-acétique.

25 Ainsi pour préparer l'acide p-hydroxymandélique racémique en continu selon ce principe dans une installation industrielle, il était nécessaire de déterminer, puis de maîtriser les paramètres clefs de cette condensation de manière à réduire les réactions secondaires précédemment
30 citées pour obtenir le meilleur rendement possible à partir de l'acide glyoxylique mis en oeuvre. Il était aussi indispensable que ce procédé permette un recyclage aisé du phénol non transformé, présente une productivité horaire satisfaisante
35

2.

pour rentabiliser les investissements réalisés, offre une fiabilité durable des installations, fournisse une sélectivité correcte de la condensation pour minimiser les quantités de produits secondaires et en particulier de l'isomère ortho et faciliter ainsi la purification de l'acide
5 cherché et enfin et surtout conduire aux coûts d'exploitation les plus faibles possibles.

Or, la Demanderesse vient de découvrir un procédé industriel de fabrication de l'acide p-hydroxymandélique
10 racémique répondant aux conditions précitées, par condensation, en atmosphère inerte, du phénol avec l'acide glyoxylique en milieu aqueux alcalin, et à une température inférieure ou égale à 100°C, caractérisé par le fait que ce procédé est réalisé en marche continue dans au moins deux
15 réacteurs montés en série, de capacité identique ou différente, maintenus à une température constante comprise entre 30 et 100°C et de manière à ce que la température d'un des réacteurs soit supérieure à celle du réacteur précédent et alimentés en continu avec un débit constant par transfert du
20 milieu réactionnel d'un réacteur au suivant à partir d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique, de phénol et d'hydroxyde de sodium.

Plus précisément, le procédé objet de la présente invention est réalisé en atmosphère inerte, en milieu aqueux
25 sodique, et sous agitation, dans trois réacteurs, de capacité identique ou différente, placés en cascade et maintenus respectivement à une température de 30 à 50°C pour le premier, de 45 à 65°C pour le deuxième et de 60 à 100°C pour le troisième. Le premier réacteur est alimenté en continu avec
30 une solution aqueuse contenant pour 1 mole d'acide glyoxylique, 2,5 à 4 moles de phénol, 1,5 à 3,5 moles d'hydroxyde de sodium et 50 à 200 moles d'eau. Avantagusement, cette solution d'alimentation contient pour 1 mole d'acide glyoxylique 3,25 à 3,75 moles de phénol, 2,625 à 3,040 moles
35 d'hydroxyde de sodium et 78 à 150 moles d'eau. Le débit de l'alimentation du premier réacteur et les volumes des réacteurs suivants sont calculés de manière à ce que les temps de passage dans chaque réacteur soient compris entre 12 et

28 minutes et, avantageusement fixés à 24 minutes, autorisant ainsi l'emploi de trois réacteurs identiques. En sortie du troisième réacteur, on obtient une solution aqueuse alcaline contenant sous forme partiellement salifiée : de 3 à 6 g
5 d'acide p-hydroxymandélique pour 100 g de solution, de 0,5 à 1 g d'acide o-hydroxymandélique pour 100 g de solution, le phénol non transformé et des traces d'acide glyoxylique et d'acide hydroxybenzènediglycolique-2,4.

Selon un mode préférentiel, pour obtenir une
10 productivité horaire comprise entre 30 et 65 kg d'acide p-hydroxymandélique racémique par mètre cube de capacité de l'appareillage utilisé, avec un rendement compris entre 69 et 75 % de la théorie calculée par rapport à l'acide glyoxylique mis en oeuvre et avec une sélectivité comprise entre 70 et
15 82 %, les températures des réacteurs sont fixés respectivement à $40 \pm 7^{\circ}\text{C}$ pour le premier, à $55 \pm 7^{\circ}\text{C}$ pour le deuxième et à $70 \pm 7^{\circ}\text{C}$ pour le troisième.

La sélectivité de la réaction, S, est le rapport pondéral de l'acide p-hydroxymandélique formé sur la somme des
20 acides phénoliques présents dans le milieu réactionnel (acide o-hydroxymandélique, acide p-hydroxymandélique et acide hydroxybenzènediglycolique-2,4). Elle est exprimée en pourcentage.

La productivité du procédé, P, est exprimée en
25 kilogrammes d'acide p-hydroxymandélique synthétisé par heure et par mètre cube de capacité de l'appareillage utilisé.

La productivité est fonction de nombreux facteurs et elle peut dans certains cas particuliers atteindre 114 kg mais avec un rendement de 64 % par rapport à l'acide glyoxy-
30 lique mis en oeuvre. Lorsque le rendement et la sélectivité sont compris respectivement entre 69 et 74 % de la théorie calculée par rapport à l'acide glyoxylique mis en oeuvre et entre 70 et 82 %, la productivité est environ de 34 kg par mètre cube et par heure.

35 En sortie du troisième réacteur, la solution brute réactionnelle est ensuite neutralisée à $\text{pH} = 6,5$ avec de l'acide sulfurique dilué, dans un quatrième réacteur placé en série, puis elle est soumise à une extraction à contre courant

4.

liquide-liquide dans une colonne adéquate avec un solvant organique convenable non miscible à l'eau tel que le dichloro-1,2 éthane de manière à extraire sélectivement le phénol non transformé. Après déphénolage, la solution aqueuse obtenue
5 convient parfaitement par exemple pour la préparation du p-hydroxybenzaldéhyde par oxydation décarboxylante catalytique tel que décrit dans la demande de brevet français n° 79-12 173, et dans ces conditions, l'acide o-hydroxymandélique est transformé en salicylaldéhyde et l'acide hydroxybenzène-
10 diglycolique-2,4 est transformé en diformyl-2,4 phénol, produits aisément séparables par la suite du p-hydroxybenzaldéhyde cristallisé obtenu soit par cristallisation, soit par tout autre moyen connu en soi.

Pour éviter des condensations parasites ou
15 prématurées entre les réactifs de départ dans la solution aqueuse alcaline d'alimentation avant leur introduction dans le premier réacteur, celui-ci peut être alimenté par une canalisation plongeante jusqu'au fond de l'appareil provenant d'un mélangeur relié par l'intermédiaire de pompes doseuses à deux
20 capacités l'une contenant de l'acide glyoxylique en solution aqueuse, avantageusement à 50 % en poids, l'autre contenant le phénol, l'hydroxyde de sodium et le complément d'eau selon les proportions citées précédemment. Les pompes doseuses sont réglées de manière à introduire dans le premier réacteur les
25 réactifs selon des proportions bien définies et avec un débit autorisant les temps de séjours exigés. Lorsque l'on désire modifier la durée réactionnelle, temps de séjour dans l'un quelconque des réacteurs, on modifie son volume et on maintient le débit d'alimentation constant. Les alimentations
30 des réacteurs 2 et 3 sont effectuées par gravité et toutes les sorties par débordement.

Selon un mode préférentiel, le procédé est mis en oeuvre dans trois réacteurs de condensation identiques, équipés d'une agitation, d'une arrivée de gaz inerte et d'un
35 système de régulation de température réglée à 40°C pour le premier réacteur, à 55°C pour le deuxième et à 70°C pour le dernier ; le premier réacteur est alimenté au départ d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique à 50 % en poids dans

5.

l'eau et d'une solution aqueuse de 3,5 moles de phénol et de 3 moles d'hydroxyde de sodium dans 146 moles d'eau avec un débit permettant un temps de séjour dans chaque réacteur de 24 minutes et une concentration de 3,5 moles de phénol et de 3 moles d'hydroxyde de sodium par mole d'acide glyoxylique engagé.

En sortie du troisième réacteur, on obtient une solution aqueuse alcaline contenant principalement par mole d'acide glyoxylique engagé : 0,74 mole d'acide p-hydroxymandélique sous forme salifié, 2,62 moles de phénol non transformé, 0,14 mole d'acides o-hydroxymandélique et hydroxybenzènediglycolique-2,4 sous forme salifié et 0,006 mole d'acide glyoxylique non transformé. Cette solution brute réactionnelle, après passage dans le réacteur de neutralisation puis sur la colonne d'extraction liquide-liquide à contre-courant alimentée avec du dichloro-1,2 éthane, fournit une solution aqueuse déphénolée de p-hydroxymandélate de sodium à environ 4,3 g pour 100 g de solution. Cette solution soumise ensuite à une dégradation oxydante décarboxylante fournit du p-hydroxybenzaldéhyde cristallisé présentant un point de fusion de 115-116°C avec un rendement global de 67 ± 2 % par rapport à l'acide glyoxylique mis en oeuvre.

Le tableau ci-après donne les résultats et les paramètres de fonctionnement de dix-sept essais. Dans ce tableau :

S	représente la sélectivité de la condensation, exprimée en pourcentage
R	représente le rendement par rapport à la théorie calculée à partir de l'acide glyoxylique mis en oeuvre. Il est exprimé en pourcentage.
P	représente la productivité exprimée en kg d'acide p-hydroxymandélique produit par heure et par mètre cube de capacité de l'appareillage utilisé.
AG	représente la masse d'acide glyoxylique engagé. Elle est exprimée en moles.
Phénol	dans cette colonne, sont mentionnées les masses de phénol mis en oeuvre exprimées en moles.

6.

- NaOH dans cette colonne, sont indiquées les masses d'hydroxyde de sodium mis en oeuvre exprimées en moles.
- 5 H₂O dans cette colonne, sont rapportées les masses d'eau utilisée exprimées en moles.
- C représente la concentration en acide glyoxylique de la solution aqueuse d'alimentation exprimée en milli-équivalent par gramme
- 10 T₁, T₂ et T₃ représentent respectivement les temps de séjour en minutes dans les réacteurs 1, 2 et 3.
- θ₁, θ₂ et θ₃ représentent respectivement les températures de réaction exprimées en degrés Celsius dans les réacteurs 1, 2 et 3.
- 15 Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre purement explicatif et nullement limitatif et que toute modification utile pourra y être apportée sans sortir de son cadre tel que défini dans les revendications ci-après.

=====

TABLEAU DE MARCHE

=====

N°	S	Rdt	P	REACTIFS MIS EN OEUVRE				C	1° réacteur		2° réacteur		3° réacteur	
				AG	Phénol	NaOH	H ₂ O		T ₁	θ ₁	T ₂	θ ₂	T ₃	θ ₃
1	72,8	64,4	59,1	1	2,5	2,46	75	0,57	11,8	47	28,2	48	28,2	63
2	70,1	63,4	57,2	1	2,5	1,625	77	0,57	28,2	47	28,2	48	28,2	77
3	71,2	63,6	57,9	1	3,5	1,875	71	0,57	28,2	33	11,8	48	28,2	77
4	77,6	63,9	32,3	1	2,5	2,45	156	0,31	28,2	47	11,8	48	28,2	63
5	76,8	64,3	42,3	1	2,5	2,45	156	0,31	11,8	47	28,2	62	11,8	63
6	77,8	70,3	45	1	3,5	3,04	150	0,31	11,8	47	11,8	62	28,2	77
7	77,3	71,0	48	1	3,5	3,04	150	0,31	11,8	33	11,8	62	28,2	63
8	77,4	70,8	34,3	1	3,5	3,04	150	0,31	28,2	33	28,2	62	11,8	63
9	78,3	70,2	36,4	1	3,5	3,04	150	0,31	28,2	47	28,2	48	11,8	77
10	75,3	67,7	32,3	1	3,5	1,875	153	0,31	11,8	33	28,2	62	28,2	77
11	77	70,3	39	1	3,75	2,875	116	0,38	24	40	24	50	24	70
12	77,4	72,1	34	1	3,5	3,03	150	0,31	24	40	24	55	24	70
13	82,0	74,2	34	1	3,5	3	78,3	0,31	24	40	24	55	24	70
14	78,0	69,1	66	1	3,5	2,75	78,3	0,52	20	40	20	55	20	70
15	71,8	63,7	114	1	3,5	3,04	68,3	0,57	11,8	33	11,8	48	11,8	63
16	81	72,4	41	1	3,5	2,75	118	0,38	24	40	24	55	24	70
17	79	71,7	56	1	3,5	2,75	101	0,43	20	40	20	55	20	70

REVENDEICATIONS

1. - Procédé industriel de fabrication de l'acide p-hydroxymandélique racémique par condensation en atmosphère inerte, du phénol avec l'acide glyoxylique, en milieu aqueux alcalin et à une température inférieure ou égale à 100°C, caractérisé par le fait que ce procédé est réalisé en continu dans au moins deux réacteurs montés en série, de capacité identique ou différente, maintenus à une température constante comprise entre 30 et 100°C et de manière à ce que la température d'un des réacteurs soit supérieure à celle du réacteur précédent et alimentés en continu avec un débit constant par transfert du milieu réactionnel d'un réacteur au suivant à partir d'une solution aqueuse d'acide glyoxylique, de phénol et d'hydroxyde de sodium.
2. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le premier réacteur est alimenté en continu, à débit constant, avec une solution aqueuse contenant pour 1 mole d'acide glyoxylique, 2,5 à 4 moles de phénol, 1,5 à 3,5 moles d'hydroxyde de sodium et de 50 à 200 moles d'eau.
3. - Procédé selon les revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que les temps de séjour du milieu réactionnel dans chaque réacteur sont tels qu'ils soient compris entre 12 et 28 minutes.
4. - Procédé selon les revendications 1, 2 ou 3, caractérisé par le fait qu'il est réalisé dans trois réacteurs de capacité identique ou différente placés en série.
5. - Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le premier réacteur est maintenu à une température de 30 à 50°C, le deuxième à une température de 45 à 65°C et le troisième à une température de 60 à 100°C au départ d'une solution aqueuse sodique contenant pour 1 mole d'acide glyoxylique, 3,25 à 3,75 moles de phénol, 2,625 à 3,04 moles d'hydroxyde de sodium et 78 à 150 moles d'eau.
6. - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le procédé est réalisé dans trois réacteurs de condensation identiques maintenus respectivement à une température de $40 \pm 7^\circ\text{C}$ pour le premier, de $55 \pm 7^\circ\text{C}$ pour le deuxième et de $70 \pm 7^\circ\text{C}$ pour le

dernier au départ d'une solution aqueuse sodique contenant pour 1 mole d'acide glyoxylique, 3,5 moles de phénol, 3 moles d'hydroxyde de sodium et 150 moles d'eau avec un débit d'alimentation du premier réacteur autorisant un temps de

5 séjour de 24 minutes dans chaque réacteur.