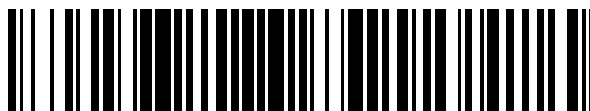


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 396**

51 Int. Cl.:  
**C07C 51/367** (2006.01)  
**C07C 59/52** (2006.01)  
**C07C 59/64** (2006.01)  
**C07C 45/29** (2006.01)  
**C07C 47/575** (2006.01)  
**C07C 47/58** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08861391 .4**  
96 Fecha de presentación: **09.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2222627**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos p-hidroximandélicos eventualmente sustituidos y derivados**

30 Prioridad:  
**18.12.2007 FR 0708823**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.11.2012**

73 Titular/es:  
**RHODIA OPÉRATIONS (100.0%)**  
**40 RUE DE LA HAIE COQ**  
**93306 AUBERVILLIERS, FR**

72 Inventor/es:  
**HEINISCH, BRUNO;**  
**PITOT, PASCAL y**  
**GRIENEISEN, JEAN-LOUIS**

74 Agente/Representante:  
**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

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).

ES 2 390 396 T3

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de compuestos p-hidroximandélicos eventualmente sustituidos y derivados

- 5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos p-hidroximandélicos eventualmente sustituidos y derivados.

10 En la exposición siguiente de la invención, se entiende por "compuestos p-hidroximandélicos eventualmente sustituidos" un compuesto aromático al menos portador de un grupo -CHOH-COOH en posición para de un grupo hidroxilo.

La presente invención se refiere de manera más particular a la preparación del ácido p-hidroximandélico, del ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico y del ácido 3-etoxi-4-hidroximandélico.

- 15 La vainillina se obtiene a partir de fuentes naturales como la lignina, el ácido ferúlico, pero una parte importante de la vainillina se produce por vía química.

20 En la bibliografía (KIRK-OTHMER - Encyclopedia of Chemical Technology 24, págs. 812-825, 4ª edición (1997)) están descritos numerosos métodos de preparación diferentes y variados.

Una vía clásica de acceso a la vainillina implica una reacción de condensación de ácido glioxílico con el guayacol en un medio básico, para obtener el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico. Este producto se oxida a continuación para conducir a la vainillina.

- 25 El rendimiento de la condensación está limitado por el hecho de que la reacción de condensación no es selectiva y conduce también al ácido o-hidroximandélico, así como a ácidos dimandélicos.

30 La formación de los ácidos dimandélicos es resultado de una reacción posterior, esto es, una segunda condensación de ácido glioxílico sobre un ácido mandélico.

Se busca limitar estas reacciones posteriores con el fin de obtener una selectividad óptima.

- 35 Los procedimientos continuos en la mayoría de los casos se ejecutan en una cascada de varios reactores del tipo perfectamente agitados.

No obstante, la multiplicación de los reactores induce costes tanto a nivel de realización como a nivel de explotación.

- 40 La invención tiene por objetivo proponer un procedimiento de preparación de compuestos mandélicos que permite superar uno o varios inconvenientes aludidos anteriormente, y en particular obtener una selectividad mejorada.

45 El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento de preparación de un compuesto p-hidroximandélico eventualmente sustituido y derivado, que comprende la condensación en agua, en presencia de un agente alcalino, de un compuesto aromático portador de al menos un grupo hidroxilo y cuya posición en para está libre, con el ácido glioxílico, que se caracteriza por el hecho de que la reacción se lleva a cabo dentro de un reactor de flujo pistón.

De acuerdo con unos modos de realización preferidos, el reactor es un reactor tubular o un reactor de columna.

- 50 En la exposición siguiente de la presente invención, se entiende, por "reactor tubular", un reactor con forma de tubo y, por "reactor de columna", un reactor vertical con sección circular.

55 Por "flujo pistón", se define un flujo unidireccional en el cual, en un plano perpendicular al flujo, todos los chorros de fluido se desplazan con una velocidad uniforme y todas las dimensiones físicas son idénticas. En este tipo de flujo, la mezcla radial es perfecta, mientras que no hay mezcla axial. En la práctica, se considera que estas condiciones se cumplen cuando el flujo es turbulento.

Se estima que un flujo es turbulento cuando el número de Reynolds es superior o igual a 2000, y de manera preferente cuando es superior a 5000.

- 60 Se recuerda que la definición del número de Reynolds es:

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

en la cual:

$\rho$  es la masa densidad del fluido en  $\text{kg/m}^3$ ;

5  $v$  es la velocidad de flujo en  $\text{m/s}$ ;

$d$  es el diámetro del reactor en  $\text{m}$ ;

$\mu$  es la viscosidad dinámica en  $\text{Pa.s}$ .

10

La figura 1 es una representación esquemática de un reactor tubular formado por tubos concéntricos.

La figura 2 es una representación esquemática de un reactor con forma de columna.

15

La figura 3 representa esquemáticamente un reactor multi-tubular que comprende unos tubos formando un haz.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se descubrió que la aplicación del procedimiento descrito dentro de un reactor tubular con flujo pistón permitía la obtención de una selectividad mejorada. En efecto, se obtuvo una buena selectividad a causa de la limitación de las reacciones posteriores.

20

El procedimiento tiene, por otra parte, como ventaja un reducido tamaño así como una reducción de costes de funcionamiento y de inversión en comparación con un cascada de reactores perfectamente agitados, equipados cada uno con unos dispositivos de introducción de los reactivos, de extracción de los productos, así como con unos dispositivos de mezcla de los reactivos y de control de los parámetros del procedimiento.

25

El procedimiento descrito propone preparar unos compuestos p-hidroximandélicos realizando una reacción de condensación de un compuesto aromático portador de al menos un grupo hidroxilo, y del ácido glicólico en presencia de un agente alcalino y eventualmente en presencia de un catalizador.

30

En la descripción siguiente, se entiende por "compuesto aromático" un compuesto cíclico que presenta unos dobles enlaces desplazados tal y como está definido en la bibliografía, en particular por M. SMITH y J. MARCH Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley and Sons, 1992, págs. 46 y siguientes.

35

El procedimiento de la invención se aplica de manera más particular a un compuesto aromático como el fenol, pero también a los fenoles sustituidos que tienen al menos una posición en para- del grupo hidroxilo no sustituido.

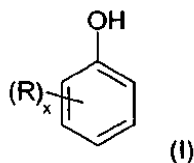
El núcleo aromático es portador de al menos un grupo hidroxilo, pero también puede ser portador de uno o varios sustituyentes diferentes. Por lo general, por varios sustituyentes se define menos de cuatro sustituyentes por núcleo aromático.

40

Cualquier sustituyente puede estar presente en la medida en que no interfiera en la reacción de la invención.

De este modo, el procedimiento de la invención está bien adaptado para aplicarse a los compuestos aromáticos hidroxilados que responden a la fórmula siguiente (I):

45



en dicha fórmula:

50

- al menos la posición en para del grupo hidroxilo está libre;

- R representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes;

55

- x, número de sustituyentes en un ciclo, es un número inferior o igual a 4;

- cuando x es superior a 1, dos grupos R situados sobre dos átomos de carbono contiguos pueden formar juntos y con los átomos de carbono que los llevan un ciclo saturado, insaturado o aromático, con entre 5 y 7 átomos y que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos.

60

En la fórmula (I), los grupos R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo,

alquenilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, arialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo halógeno o perhalogenoalquilo, un grupo formilo, un grupo acilo con entre 2 y 6 átomos de carbono; un grupo carboxilo, un grupo amino o amido sustituido o no por uno o dos grupos alquilo o fenilo. Hay que señalar que el grupo carboxílico puede estar salificado, de preferencia, por un metal alcalino (sodio, potasio) o esterificado, por ejemplo, por un grupo alquilo o fenilo.

En la fórmula (I), cuando x es superior a 1, dos grupo R situados sobre dos átomos de carbono contiguos, pueden estar enlazados entre sí por un grupo alquileo, alcenileno o alcenilideno con entre 3 y 5 átomos de carbono para formar un ciclo saturado, insaturado o aromático con entre 5 y 7 átomos: uno o varios (de preferencia 2 o 3) átomos de carbono que pueden sustituirse por un heteroátomo, de preferencia el oxígeno.

En el marco de la invención, se entiende por "alquilo", una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada con entre 1 y 15 átomos de carbono y, de preferencia, de entre 1 o 2 y 10 átomos de carbono.

Por "alcoxi", se entiende un grupo alquil-O- en el cual el término alquilo tiene el significado que se ha indicado más arriba. Algunos ejemplos preferentes de grupos alcoxi son los grupos metoxi o etoxi.

Por "alquenilo", se entiende un grupo hidrocarbonado, lineal o ramificado con entre 2 y 15 átomos de carbono, que comprende uno o varios dobles enlaces, de preferencia, entre 1 y 2 dobles enlaces.

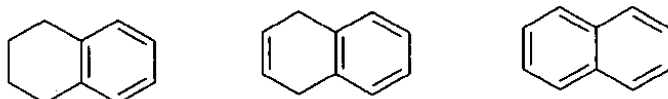
Por "cicloalquilo", se entiende un grupo hidrocarbonado cíclico, que comprende entre 3 y 8 átomos de carbono, de preferencia, un grupo ciclopentilo o ciclohexilo.

Por "arilo", se entiende un grupo mono- o policíclico aromático, de preferencia mono- o bicíclico que comprende entre 6 y 12 átomos de carbono, de preferencia, fenilo o naftilo.

Por "arialquilo", se entiende un grupo hidrocarbonado, lineal o ramificado portador de un ciclo aromático monocíclico y que comprende entre 7 y 12 átomos de carbono, de preferencia, bencilo.

Por "halógeno o perhalogenoalquilo", se entiende uno de los grupos siguientes:  $-CX_3$ ,  $-[CX_2]_p - CX_3$  o  $-C_p H_a F_b$  en dichos grupos, X representa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de flúor; p representa un número que va desde 1 hasta 10, b un número que va desde 3 hasta 21 y  $a + b = 2p + 1$ .

En el caso en el que x es superior a 1, dos grupos R situados sobre dos átomos de carbono contiguos, pueden estar enlazados entre sí por un grupo alquileo, alcenileno o alcenilideno para formar un ciclo saturado, insaturado o aromático con entre 5 y 7 átomos que forman de este modo un biciclo. Algunos ejemplos de esqueletos bicíclicos preferentes son los siguientes:



Los compuestos que son especialmente adecuados para la aplicación del procedimiento de la invención responden a la fórmula (I) en la cual R, idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno;

- un grupo hidroxilo;

- un grupo alquilo, lineal o ramificado, con entre 1 y 6 átomos de carbono, de preferencia entre 1 y 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo;

- un grupo alquenilo, lineal o ramificado, con entre 2 y 6 átomos de carbono, de preferencia entre 2 y 4 átomos de carbono, como vinilo, alilo;

- un grupo alcoxi lineal o ramificado con entre 1 y 6 átomos de carbono, de preferencia entre 1 y 4 átomos de carbono como los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi;

- un grupo fenilo;

- un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de flúor, cloro o bromo.

En lo que se refiere a la definición de x, x es de manera ventajosa igual a 0, 1 o 2, y de manera más preferente igual a 1.

La invención se aplica de manera preferente a los compuestos que responden a la fórmula (I) en la cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono y x es igual a 1.

A título ilustrativo de compuestos que responden a la fórmula (I), se pueden mencionar:

5 - los que responden a la fórmula (I) en la cual x es igual a 0, tales como:

· el fenol

10 - los que responden a la fórmula (I) en la cual x es igual a 1, tales como:

· la pirocatequina

· la resorcina

15 · el o-cresol

· el m-cresol

20 · el 2-etilfenol

· el 3-etilfenol

· el 2-propilfenol

25 · el 2-sec-butilfenol

· el 2-terc-butilfenol

30 · el 3-terc-butilfenol

· el 2-metoxifenol (guayacol)

· el 3-metoxifenol

35 · el 2-etoxifenol (guetol)

· el 2-isopropoxifenol

40 · el aldehído salicílico

· el salicilato de metilo

· el 2-clorofenol

45 · el 3-clorofenol

· el 3-nitrofenol

50 - los que responden a la fórmula (I) en la cual x es igual a 2, tales como:

· el 2,3-dimetilfenol

· el 2,5-dimetilfenol

55 · el 3,5-dimetilfenol

· el 2-hidroxi-5-acetamidobenzaldehído

60 · el 2-hidroxi-5-etaminobenzaldehído

· el 2,3-diclorofenol

· el 2,5-diclorofenol

65 · el 3,5-diclorofenol

· el pirogalol

- los que responden a la fórmula (I) en la cual x es igual a 3, tales como:

· el 2,3,5-trimetilfenol

· el 3,5-di-tercbutilfenol

· el 2,3,5-triclorofenol

los que responden a la fórmula (I) que presentan un grupo naftalénico, tales como:

· el 1-naftol

· el 2-naftol

· el 1,2-dihidroxinaftaleno

· el 1,5-dihidroxinaftaleno

· el 2,3-dihidroxinaftaleno

· el 2,6-dihidroxinaftaleno

· el 2,7-dihidroxinaftaleno

· el 6-bromo-2-naftol

los que responden a la fórmula (I) que presentan una cadena de núcleos bencénicos:

· el 2-fenoxifenol

· el 3-fenoxifenol.

De entre la lista de los citados compuestos, los compuestos aromáticos portadores de al menos un grupo hidroxilo que se emplean de manera preferente son: el fenol, el o-cresol, el m-cresol, el 3-etilfenol, el 2-terc-butilfenol, el guayacol, el guetol.

Los compuestos a los que se aplica de manera preferente el procedimiento de la invención son el guayacol y el guetol.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se realiza la condensación del compuesto aromático hidroxilado y del ácido glioxílico, en fase líquida, en presencia de un agente alcalino.

Como agentes alcalinos, se recurre de preferencia a un hidróxido de metal alcalino que puede ser, en particular, el hidróxido de sodio o de potasio. Por razones económicas, se selecciona de manera preferente el hidróxido de sodio.

La presencia de la base conduce a la salificación del compuesto aromático hidroxilado, por una parte, y de la función ácido carboxílico, por otra parte.

La solución de hidróxido de metal alcalino que se aplica tiene una concentración por lo general comprendida entre un 10 y un 50 % en peso.

La cantidad de hidróxido de metal alcalino introducida en el medio reactivo tiene en cuenta la cantidad necesaria para salificar la función hidroxilo del compuesto aromático hidroxilado y la función ácido carboxílico del ácido glioxílico.

De manera general, la cantidad de hidróxido de metal alcalino varía entre un 80 y un 120 % de la cantidad estequiométrica.

El ácido glioxílico se puede utilizar en una solución acuosa con una concentración que varía, por ejemplo, entre un 15 y un 70 % en peso. Se recurre, de una manera preferente, a las soluciones comerciales cuya concentración es de alrededor de un 50 % en peso.

Se hace que el ácido glicoxílico reaccione con el compuesto aromático hidroxilado. La relación molar entre el

compuesto aromático hidroxilado y el ácido glioxílico varía entre 1,0 y 4,0.

La concentración del compuesto aromático hidroxilado está comprendida de preferencia entre 0,5 y 1,5 moles/litro, y de manera más particular aproximadamente en 1 mol/litro.

5 Una variante posible consiste en realizar la reacción en presencia de un catalizador de tipo ácido dicarboxílico, de preferencia el ácido oxálico tal y como se describe en el documento WO 99/65853.

10 La cantidad de catalizador utilizada expresada por la relación entre el número de moles de catalizador y el número de moles de ácido glioxílico se selecciona de manera ventajosa entre un 0,5 y un 2,5 %, de preferencia entre un 1 y un 2 %.

15 La temperatura de la reacción se selecciona de manera ventajosa entre 20 °C y 90 °C, y de preferencia entre 30 °C y 40 °C.

La reacción se lleva a presión atmosférica, pero en una atmósfera controlada de gases inertes, de preferencia de nitrógeno o eventualmente de gases raros, en particular el argón. Se selecciona de preferencia el nitrógeno.

20 De preferencia, el compuesto aromático hidroxilado y la base están mezclados previamente. Esta variante permite controlar mejor la temperatura durante la reacción exotérmica de salificación del ácido glioxílico.

De este modo, de acuerdo con un modo preferente de realización del procedimiento, el compuesto aromático hidroxilado se pone, en primer lugar, en contacto con el hidróxido de metal alcalino en una solución acuosa.

25 La solución resultante se pone en contacto, a continuación, con el ácido glioxílico y la mezcla que se obtiene se introduce a continuación dentro del reactor con flujo pistón.

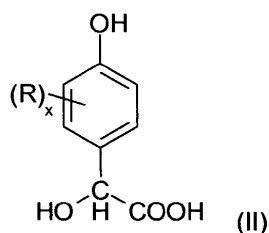
La mezcla que se obtiene tiene una viscosidad a 20 °C comprendida entre 1,5 y 3 mPa.s.

30 El caudal de introducción de dicha mezcla varía entre 0,010 y 20 m<sup>3</sup>/h.

El tiempo de permanencia dentro el reactor está comprendido de preferencia entre 10 minutos y 2 horas.

35 Al final de la reacción, se separa el compuesto p-hidroximandélico que se obtiene de la mezcla reactiva en forma salificada de acuerdo con las técnicas clásicas de separación, en particular mediante cristalización o mediante extracción por medio de un disolvente orgánico apropiado.

40 El procedimiento de la invención conduce a la obtención de compuestos p-hidroximandélicos eventualmente sustituidos que se pueden representar mediante la fórmula (II) siguiente:



teniendo R y x, en dicha fórmula (II), el significado dado en la fórmula (I).

45 Estos productos resultan especialmente interesantes ya que son productos intermedios que permiten, entre otras cosas, obtener mediante reducción ácidos hidroxiarilacéticos o mediante oxidación ácidos hidroxiarilglioxílicos (= hidroxiarilo α-oxoacéticos) o aldehídos hidroxiaromáticos.

50 Una aplicación preferente de la invención es la preparación de aldehídos hidroxiaromáticos, mediante oxidación de los compuestos de fórmula (II) que se obtienen de acuerdo con la invención.

La mezcla reactiva que se ha obtenido con anterioridad se puede utilizar tal cual. No obstante, es preferible recuperar el compuesto aromático hidroxilado que no ha reaccionado.

55 Para ello, se pueden aplicar los tratamientos que se describen en el estado de la técnica, en particular en el documento FR-A 2379501.

Consiste en añadir un ácido mineral, por ejemplo el ácido clorhídrico o sulfúrico de tal modo que se ajuste el pH

entre 5 y 7 y a continuación en extraer el compuesto aromático hidroxilado que no ha reaccionado en un disolvente orgánico, en particular éter, tolueno...

Después de la extracción, las fases acuosa y orgánica están separadas.

5

La fase acuosa comprende el compuesto p-hidroximandélico (II) que se va a oxidar a continuación.

La oxidación se puede realizar de acuerdo con las técnicas que se describen en la bibliografía. De este modo, se puede hacer referencia a P. HEBERT [Bull. Soc. Chim. France, 27, págs. 45-55 (1920)] y a NAGAI SHIGEKI y otros, [documento JP-A 76/128934]. La oxidación se realiza, por lo general, mediante el oxígeno o el aire a presión, en un medio básico y en presencia de un catalizador apropiado como, por ejemplo, los derivados del cromo, cobalto, cobre, vanadio u osmio.

10

De este modo, la invención permite acceder con facilidad al 4-hidroxibenzaldehído y a la vainillina y sus análogos, por ejemplo 3-etil-vainillina, 3-isopropilvainillina, mediante la oxidación respectivamente del ácido p-hidroximandélico y de los ácidos 4-hidroxi-3-metoximandélico, 3-etoxi-4-hidroxi-mandélico y 4-hidroxi-3-isopropoximandélico.

15

El reactor en el cual se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención es un reactor con flujo pistón.

20

En la mayoría de los casos, el reactor presentará una relación longitud / diámetro superior a 3. Puede tratarse en particular de un reactor tubular que presenta una relación longitud / diámetro comprendida entre 4 y 30, y en particular comprendido entre 5 y 10.

25

De manera ventajosa, el reactor tubular está formado de tal modo que tenga un reducido tamaño, por ejemplo cuando está plegado.

El material del reactor no está especialmente limitado. Se seleccionará de tal modo que sea inerte en las condiciones reactivas. De manera general, se seleccionará un reactor de acero inoxidable.

30

Los reactores tubulares están dispuestos, por lo general, en horizontal. No obstante, para adaptarse a las limitaciones espaciales, también se puede prever un reactor dispuesto en vertical o incluso inclinado. De preferencia, el reactor está dispuesto de manera vertical.

35

En el caso de un reactor inclinado o vertical, se prefiere alimentar el reactor por debajo, con el fin de facilitar la operación de desgasificación.

De manera ventajosa, una o varias bandejas perforadas están dispuestas cerca de la entrada de los reactivos con el fin de garantizar una buena homogeneidad de los fluidos en esta sección del reactor.

40

De manera ventajosa, el reactor tubular se presenta en forma de columna. Está equipado con conductos de entrada de los reactivos y de salida de la mezcla reactiva. La alimentación de los reactivos se realiza mediante unos medios clásicos como, por ejemplo, una bomba y de manera más particular una bomba centrífuga o una bomba volumétrica.

Normalmente, se prefiere trabajar en fase líquida únicamente, con ausencia de fase gaseosa.

45

El reactor tubular puede estar equipado con un relleno.

La presencia dentro del reactor de un relleno crea unas turbulencias que garantizan la homogeneidad de la mezcla reactiva en toda la sección del reactor. El relleno permite de este modo mantener el carácter de flujo pistón, incluido para unas velocidades de flujo bajas, por ejemplo del orden del mm/s.

50

El material del relleno no es importante, desde el momento en el que es químicamente inerte frente a la mezcla reactiva en las condiciones de la reacción. De manera general, se trata de materiales como vidrio, metal, en particular acero inoxidable, carbono, polímero, o incluso cerámica.

55

Se pueden considerar diferentes tipos de relleno.

Puede tratarse de relleno no estructurado, que consiste en pequeños objetos, por ejemplo en forma de anillos, de monturas, de bolas o cilindros huecos, con el cual se rellena todo o parte del reactor.

60

De preferencia, el relleno está dispuesto dentro del reactor cerca de la entrada de los reactivos.

En el caso de un reactor dispuesto en vertical, el relleno está dispuesto de preferencia a lo largo de toda la altura del reactor. Conviene prever entonces un soporte apropiado, por ejemplo con forma de crucetas, con el fin de mantener el relleno en su lugar.

65

De manera especialmente preferente es un relleno de tipo mezclador estático, formado por elementos mezcladores que comprenden unas láminas de guiado dispuestos de acuerdo con unos ángulos precisos y dispuestos de manera compleja. Este tipo de relleno lo comercializa, por ejemplo, la empresa SULZER con la denominación SMV y SMX.

- 5 Para la descripción de estos rellenos, se puede hacer referencia al artículo "Don't Be Baffled By Static Mixers" publicado en la Chemical Engineering, en mayo de 2003.

Desde un punto de vista práctico, se selecciona un tubo lineal sin relleno plegado sobre sí mismo y dispuesto horizontal o verticalmente cuando el número de Reynolds es superior a 2.000, y de manera preferente cuando es superior a 5.000.

Cuando el número de Reynolds es inferior a 2.000, se prefiere utilizar un reactor con relleno.

15 Hay que señalar que, cuando el reactor es un tubo plegado sobre sí mismo, se le puede equipar de manera parcial con un relleno. Después de cada codo del tubo, se introduce un tramo de relleno con una longitud equivalente, por ejemplo, a entre 3 y 6 veces el diámetro del tubo, en toda o parte de la longitud recta del tubo situada entre dos codos sucesivos.

20 Las figuras que se anexan ilustran el tipo de equipos que se pueden utilizar para la aplicación del procedimiento de la invención.

La figura 1 representa un reactor tubular formado por tubos concéntricos.

25 De este modo, el reactor está formado por un tubo (1) por el interior del cual circulan los reactivos mezclados que entran en (6) y los productos que salen en (7).

30 El intercambio térmico está garantizado por un fluido termoportador, que circula por una doble envoltura (2), que entra en (4) y que sale en (5). Se trata, por lo general, de agua o un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo un éter aromático como el óxido de bifenilo y/o el óxido de bencilo, un aceite parafínico y/o nafténico, residuos de destilación del petróleo, etc.

El tubo puede contener unos tramos de relleno después de cada codo (3).

35 La figura 2 representa un reactor en forma de columna (10) equipado con una doble envoltura (11) o cualquier medio equivalente, por la cual circula un fluido termoportador que entra en (12) y sale en (13).

La columna está provista de un relleno (14).

40 Los reactivos se introducen en (15) y los productos vuelven a salir en (16).

Hay que señalar que la invención no excluye el caso en el que el reactor tubular que representa la figura 3 sea del tipo cambiador multitubular vertical con calandria.

45 Comprende una zona de introducción de los reactivos (20), una zona central (21) y una zona de salida de los reactivos (22). La zona central comprende un haz de tubos paralelos (23); comprendiendo cada tubo una entrada que desemboca en la zona de entrada y una salida que desemboca en la zona de salida.

El fluido termoportador que entra en (24) y que sale en (25) circula por la calandria (28) alrededor de los tubos.

50 Los reactivos se introducen en (26) y los productos vuelven a salir en (27).

Los tubos pueden o no estar equipados con relleno.

55 Los equipos propuestos son especialmente útiles para el procedimiento descrito ya que permiten mantener un flujo pistón para una reacción que necesita un largo tiempo de permanencia, con unas velocidades de flujo bajas.

Por otra parte, permite limitar las reacciones posteriores que conducen a unos compuestos secundarios no deseados.

60 La invención se explicará con más detalle por medio del ejemplo que viene a continuación de un modo preferente de realización de la invención, que se da a título no limitativo.

### Ejemplos

65 Salvo que se indique lo contrario, los porcentajes indicados están expresados en peso.

En los ejemplos, se define la tasa de conversión, el rendimiento y la selectividad que se han obtenido.

La tasa de conversión (TT) corresponde a la relación entre el número de moles de reactivo (ácido glioxílico) transformados y el número de moles de reactivo (ácido glioxílico) utilizados.

La selectividad (RT) corresponde a la relación entre el número de moles de producto formados (ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico) y el número de moles de reactivo (ácido glioxílico) transformados.

#### Ejemplo 1

En un reactor de 6 litros provisto de una doble envoltura, de un electrodo de pH, de una sonda de temperatura, de un refrigerador, de una toma de gas inerte y de una agitación mecánica, se cargan:

- 41 kg/h de agua destilada;
- 8,9 kg/h de una solución acuosa de sosa al 30 % en peso;
- 5,48 kg/h de guayacol;
- 3,85 kg/h de una solución acuosa de ácido glioxílico al 50 % en peso.

Esta solución se suministra a continuación con un caudal de 58 l/h dentro de un reactor tubular como el que ilustra la figura 2, con un volumen de alrededor de 15 litros (longitud de 2 m y diámetro de 100 mm), relleno con un relleno Sulzer SMX.

La temperatura del reactor de pistón se mantiene a 38 ° C.

En estas condiciones, el tiempo de permanencia dentro del reactor es de 16 minutos y el número de Reynolds es de 140.

A la salida del reactor tubular, se dosifican los productos de la reacción mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Los resultados obtenidos están consignados en la tabla que se muestra más abajo.

No se observa obstrucción del reactor, ni siquiera al cabo de varios meses.

#### Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

Se reproduce el ejemplo 1 con la diferencia de que no se introduce la mezcla reactiva del primer reactor dentro de un reactor tubular, sino en una cascada de dos reactores del tipo perfectamente agitados equipados con un agitador de hélice con 4 palas inclinadas, teniendo cada reactor un volumen de 10 litros.

A la salida del último reactor, se dosifican los productos de la reacción mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Los resultados obtenidos están consignados en la siguiente tabla.

Tabla (I)

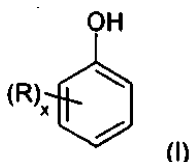
| Ref. Ej. | Conversión  | Ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico | Ácido 2-hidroxi-3-metoxi-mandélico | Ácido 2-hidroxi-3-metoxi-1,5-dimandélico |
|----------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| 1        | 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 %                              |

Se comprueba que para una tasa de conversión equivalente, la selectividad en producto buscado, el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, es más alta para un reactor tubular que para una cascada de reactores del tipo perfectamente agitados.

La utilización de un reactor tubular que comprende un relleno permite, por lo tanto, aumentar la selectividad del procedimiento de preparación de compuestos p-hidroximandélicos como el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto aromático al menos portador de un grupo -CHOH-COOH en posición para de un grupo hidroxilo, que comprende la condensación en el agua, en presencia de un agente alcalino, de un compuesto aromático portador de al menos un grupo hidroxilo y cuya posición en para está libre, con el ácido glioxílico, que se caracteriza por el hecho de que la reacción se lleva a cabo dentro de un reactor con flujo pistón.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que el reactor no comprende ningún relleno cuando el flujo dentro del reactor presenta un número de Reynolds superior o igual a 2.000 y de preferencia superior a 5.000.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que el reactor comprende un relleno cuando el flujo dentro del reactor presenta un número de Reynolds inferior a 2.000.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 y 3, que se caracteriza por el hecho de que el reactor presenta una relación longitud / diámetro comprendida entre 4 y 30.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza por el hecho de que el reactor presenta una relación longitud / diámetro comprendida entre 5 y 10.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza por el hecho de que el reactor es un reactor tubular formado por tubos concéntricos, un reactor con forma de columna o un reactor tubular que comprende unos tubos formando un haz.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que se caracteriza por el hecho de que el reactor es un reactor de columna.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, que se caracteriza por el hecho de que el relleno es un relleno del tipo mezclador estático.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, que se caracteriza por el hecho de que el relleno está compuesto por unos elementos mezcladores que comprenden unas láminas de guiado dispuestos en unos ángulos precisos y dispuestos de manera compleja, y comercializados por la empresa SULZER con la denominación SMV y SMX.
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto aromático hidroxilado responde a la fórmula siguiente (I):



en dicha fórmula:

- al menos la posición en para del grupo hidroxilo está libre;
  - R representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes;
  - x, número de sustituyentes en un ciclo, es un número inferior o igual a 4;
  - cuando x es superior a 1, dos grupos R situados sobre dos átomos de carbono contiguos pueden formar juntos y con los átomos de carbono que los llevan un ciclo saturado, insaturado o aromático, con entre 5 y 7 átomos y que comprende eventualmente uno o varios heteroátomos.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto aromático hidroxilado responde a la fórmula (I) en la cual los grupos R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alcoxi, hidroxialquilo, alcoalquilo, cicloalquilo, arilo, arialquilo, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo halógeno o perhalogenoalquilo, un grupo formilo, un grupo acilo con entre 2 y 6 átomos de carbono; un grupo carboxílico eventualmente salificado o esterificado; un grupo amino o amido sustituido o no por uno o dos grupos alquilo o fenilo.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que se caracteriza por el hecho de que el compuesto aromático hidroxilado de fórmula (I) es el fenol, el o-cresol, el m-cresol, el 3-etilfenol, el 2-terc-butilfenol, el guayacol,

el guetol.

13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza por el hecho de que la relación molar entre el compuesto aromático hidroxilado de fórmula (I) y el ácido glioxílico varía entre 1,0 y 4,0.

5

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza por el hecho de que la viscosidad de la mezcla a 20 °C está comprendida entre 1,5 y 3 mPa.

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, que se caracteriza por el hecho de que la temperatura de la reacción varía entre 20 °C y 90 °C, de preferencia entre 30 °C y 40 °C.

10

16. Procedimiento de preparación de un aldehído 4-hidroxiaromático por oxidación de un compuesto p-hidroximandélico eventualmente sustituido que se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 15.

15

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, que se caracteriza por el hecho de que el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico está oxidado en vainillina.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 que se caracteriza por el hecho de que el ácido 3-etoxi-4-hidroximandélico está oxidado en etilvainillina.

20

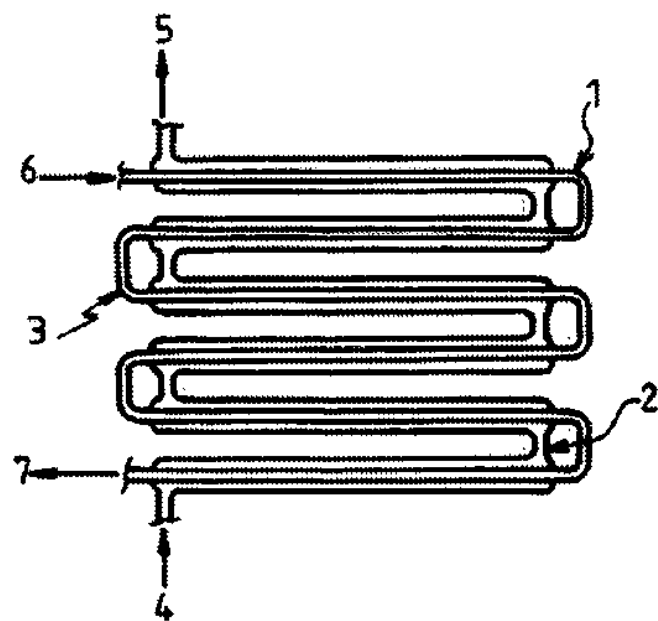


FIG.1

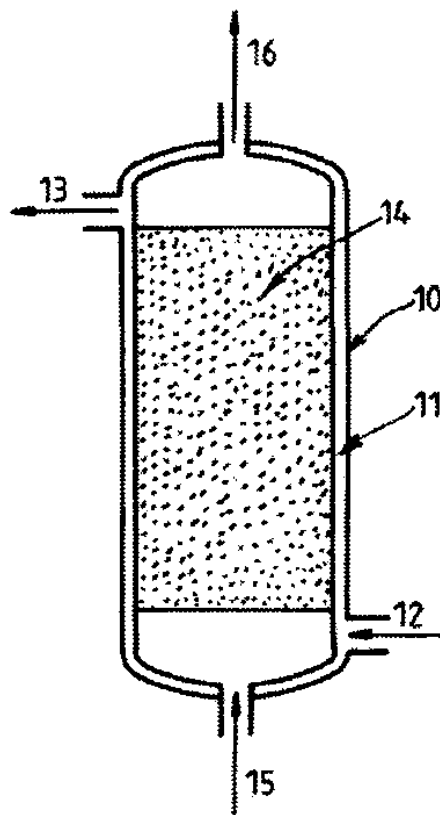


FIG.2

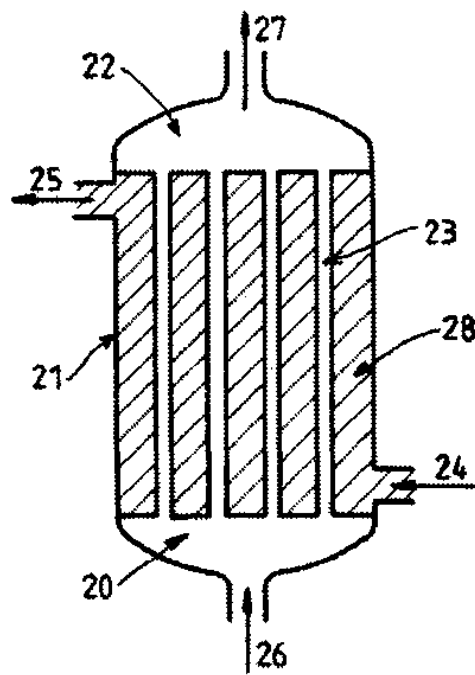


FIG.3