



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 59/52
C 07 C 51/353

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

642 047**⑳** Numéro de la demande: 9380/79**㉔** Date de dépôt: 18.10.1979**㉓** Priorité(s): 03.11.1978 FR 78 31123**㉒** Brevet délivré le: 30.03.1984**㉑** Fascicule du brevet
publié le: 30.03.1984**㉑** Titulaire(s):
Société Française Hoechst,
Puteaux/Hauts-de-Seine (FR)**㉒** Inventeur(s):
Alain Schouteeten, Ezanville/Val d'Oise (FR)
Yani Christidis, Paris (FR)**㉒** Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève**㉑ Procédé de fabrication de l'acide parahydroxymandélique racémique.**

㉑ Suivant le procédé, on condense dans l'eau en présence d'un agent alcalin, à une température comprise entre 30 et 100°C, l'acide glyoxylique sur un excès de phénol.

REVENDECATIONS

1. Procédé de fabrication de l'acide parahydroxymandélique racémique, caractérisé par le fait que l'on condense dans l'eau, en présence d'un agent alcalin, à une température comprise entre 30 et 100°C, l'acide glyoxylique sur un excès de phénol.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la condensation s'effectue à une température comprise entre 70 et 100°C et de préférence entre 70 et 85°C.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que l'agent alcalin est de l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on effectue la condensation en présence de 2 à 3 mol d'hydroxyde de sodium ou de potassium par mole d'acide glyoxylique.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'on effectue la condensation dans 1 à 3 l d'eau par mole d'acide glyoxylique.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que l'on condense 1 mol d'acide glyoxylique sur un excès de 2 à 3 mol de phénol.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que la condensation est effectuée en un temps inférieur ou égal à 70 min.

La présente invention concerne un procédé de fabrication de l'acide parahydroxymandélique racémique par condensation en milieu alcalin de l'acide glyoxylique sur le phénol.

Il est connu que les dérivés carbonylés tels que l'acide glyoxylique ou le chloral se condensent en milieu aqueux alcalin sur les noyaux phénoliques substitués ou non par des groupements hydroxyles, alcoyles et/ou alkyles possédant au moins un proton sur le sommet para, pour fournir des acides arylglycoliques racémiques soit directement, soit par hydrolyse d'aryltrichlorométhylcarbinols racémiques (Houben-Weyl, «Phénole 6/1c», pp. 1022-1058, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976).

Les acides arylglycoliques racémiques sont des matières premières précieuses depuis qu'on sait les transformer en aldéhydes aromatiques (P. Hébert, «Bull. Soc. Chim. France», 27, 4^e série, 45-55, 1920). En particulier, l'acide parahydroxymandélique racémique fournit, par oxydation décarboxylante, le parahydroxybenzaldéhyde (Nagai Shigeki et coll., demande de brevet japonais N° 76-128934).

L'acide parahydroxymandélique racémique est préparé soit par hydrolyse de la cyanhydrine du parahydroxybenzaldéhyde (supplément X, p. 410), soit par réduction à l'amalgame de sodium de l'acide parahydroxyphénylglyoxylique (supplément X, 1^{re} partie, p. 199), soit par condensation de l'acide glyoxylique sur le phénol (Riedel de Haen A.G., brevet allemand N° 621567; Haarmann et Reimer, GmbH, brevet français N° 2132364), soit enfin par hydrolyse du parahydroxyphényltrichlorométhylcarbinol issu de la condensation du chloral sur le phénol (H. Haakh et A. Smola, brevet autrichien N° 141159).

Toutefois, les dérivés carbonylés en milieu aqueux alcalin, et particulièrement l'acide glyoxylique, connaissent la réaction de Cannizzaro; à chaud, l'acide glyoxylique se décompose entièrement en acides oxalique et glycolique [Boettinger, «Ber.», 13, 1931 (1880)].

C'est pour éviter que cette réaction de Cannizzaro devienne prépondérante et détruise l'acide glyoxylique mis en œuvre que les procédés de condensation de l'acide glyoxylique sur les noyaux phénoliques en milieu aqueux alcalin sont réalisés à une température voisine de la température ambiante. Ainsi, dans le procédé décrit dans le brevet allemand N° 621567, on abandonne plusieurs jours à la température ambiante une solution aqueuse alcaline de phénol et d'acide glyoxylique. Dans le brevet français N° 2132364, on réalise

la condensation de l'acide glyoxylique sur un excès de phénol en solution dans de la soude à 10%, durant 36 h entre 15 et 25°C.

Plus généralement, les procédés de préparation des acides arylglycoliques racémiques par condensation de l'acide glyoxylique sur un noyau phénolique sont réalisés à une température inférieure à 25°C. J. Goddman et coll. («Biochem. Biophys. Acta», 156, 364-7, 1968) condensent l'acide glyoxylique sur le gaïacol en 68 h à 25°C; quant à J. Kamlet (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 2640083), il opère en 48 h entre 15 et 20°C pour préparer l'acide hydroxy-4-méthoxy-3-mandélique racémique.

A.I. Fatiadi et R. Schaffer («J. Research Nat. Bur. Stand.», section A, 78A, 411-12, 1972) ont étudié le facteur température sur la condensation de l'acide glyoxylique sur le gaïacol; ils ont conclu que toute élévation de température est néfaste au rendement et recommandent de réaliser cette condensation en introduisant en 4 h l'acide glyoxylique dans une solution aqueuse alcaline, et refroidie vers 0°C, de gaïacol, puis de l'abandonner 20 h de 0 à 20°C. Pour la fabrication de l'acide dihydroxy-3,4-mandélique racémique, la firme Nippon Synthetic Chemical Industry Co Ltd., dans la demande de brevet japonais N° 75-29522, préconise d'effectuer la condensation de l'acide glyoxylique sur le pyrocatechol en 2 h à 5-8°C, puis en 24 h à 10-15°C et enfin en 24 h à la température ambiante.

Il est évident que l'emploi de ces méthodes — basses températures et longues durées de réaction — entraîne une diminution de la productivité de l'appareillage, une augmentation des investissements et convient difficilement à une production industrielle de gros tonnages.

Or, à l'étonnement de la titulaire, il a été trouvé, d'une manière inattendue, que la condensation de l'acide glyoxylique sur le phénol en milieu aqueux alcalin pouvait se réaliser très facilement à des températures comprises entre 30 et 100°C, tout en conservant une bonne sélectivité, en fournissant d'excellents rendements et en écourtant considérablement la durée de la réaction.

Selon le procédé de l'invention, on fait réagir l'acide glyoxylique sur un excès de phénol dans l'eau en présence d'un agent alcalin à une température comprise entre 30 et 100°C pendant quelques minutes puis, après neutralisation du milieu réactionnel, on élimine le phénol non transformé par extraction avec un solvant organique non miscible à l'eau; ensuite, après acidification de la phase aqueuse à pH = 0,5, on extrait l'acide cherché avec un solvant non miscible à l'eau. On isole ainsi, après évaporation du solvant d'extraction, l'acide parahydroxymandélique racémique.

Plus précisément, on condense entre 30 et 100°C, de préférence entre 70 et 100°C et avantageusement entre 70 et 85°C, en atmosphère d'azote, 1 mol d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau avec 2 à 3 mol de phénol dans 2 l d'eau contenant 2 à 3 mol d'hydroxyde de sodium pendant une durée inférieure ou égale à 70 min, puis on neutralise la solution par de l'acide sulfurique à 50% dans l'eau, on extrait ensuite le phénol non transformé avec le dichloro-1,2-éthane. Enfin, on extrait de l'acétate d'éthyle la phase aqueuse acidifiée à pH = 0,5 par de l'acide sulfurique à 50% dans l'eau. On isole ainsi, après évaporation de l'acétate d'éthyle, l'acide parahydroxymandélique racémique, monohydraté, cristallisé avec un rendement de 70 à 85% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et nullement limitatif de l'invention.

Exemple 1:

On chauffe 30 min à 82°C, sous agitation et en atmosphère d'azote, une solution de 296 g (2 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau, 564 g (6 mol) de phénol et 160 g (4 mol) de soude en pastilles dans 3,6 l d'eau. Après refroidissement à 40°C, on amène la solution réactionnelle à pH = 6,5 par de l'acide sulfurique à 50% dans l'eau puis, après refroidissement à la température ambiante, on extrait le phénol non transformé au moyen de dichloro-1,2-éthane; on isole ainsi, après évaporation du solvant, 376 g de phénol. On acidifie ensuite la phase aqueuse à pH = 0,5 par de l'acide sulfurique à 50% dans l'eau puis, après saturation avec du chlorure de sodium,

on extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On isole ainsi, après évaporation de l'acétate d'éthyle et séchage sous vide à 40°C pendant 60 h, 285 g d'acide parahydroxymandélique, monohydraté, racémique, cristallisé, possédant un point de fusion en tube de 83-85°C, soit un rendement de 76,5% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Exemple 2:

On chauffe 30 min à 100°C, sous agitation et en atmosphère d'azote, une solution de 396 g (2 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau, 564 g (6 mol) de phénol et 160 g (4 mol) de soude en pastilles dans 3,6 l d'eau. Puis on opère comme dans l'exemple 1. On isole ainsi l'acide parahydroxymandélique racémique monohydraté avec un rendement de 72% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Exemple 3:

On chauffe 1 h à 50°C, sous agitation et en atmosphère d'azote, une solution de 296 g (2 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau, 564 g (6 mol) de phénol et 200 g (5 mol) de soude en pastilles dans 3,6 l d'eau. Puis on opère comme dans l'exemple 1. On isole ainsi l'acide parahydroxymandélique racémique, monohydraté, avec un rendement de 78% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Exemple 4:

On chauffe en 30 min de 30 à 85°C, puis on refroidit en 30 min à 40°C, sous agitation et en atmosphère d'azote, une solution de 296 g (2 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau, 564 g (6 mol) de

phénol et 180 g (4,5 mol) de soude en pastilles dans 3,6 l d'eau. Puis on opère comme dans l'exemple 1. On isole ainsi l'acide parahydroxymandélique racémique, monohydraté, avec un rendement de 81% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Exemple 5:

On chauffe 30 min à 70°C, sous agitation et en atmosphère d'azote, une solution de 296 g (2 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau, 564 g (6 mol) de phénol et 160 g (4 mol) de soude en pastilles dans 3,6 l d'eau. Puis on opère comme dans l'exemple 1. On isole ainsi l'acide parahydroxymandélique racémique, monohydraté, avec un rendement de 83,5% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.

Exemple 6:

Dans une solution de 133,2 g (0,9 mol) d'acide glyoxylique à 50% dans l'eau et de 990 g d'eau chauffée au reflux en atmosphère d'azote, on introduit sous agitation, en une seule fois, une solution chaude préparée extemporanément par dissolution au reflux en atmosphère d'azote de 253,8 g (2,7 mol) de phénol et de 81 g (2,025 mol) d'hydroxyde de sodium en pastilles dans 630 g d'eau. On maintient ensuite la solution résultante, sous agitation et sous atmosphère d'azote, à 100°C pendant 5 min, puis on neutralise à chaud la solution à pH=6,5, avec de l'acide chlorhydrique 6N. Après refroidissement à la température ambiante, on opère comme dans l'exemple 1. On récupère ainsi 169 g (1,8 mol) de phénol et on isole ensuite l'acide parahydroxymandélique racémique, monohydraté, avec un rendement de 67,5% par rapport à l'acide glyoxylique mis en œuvre.