

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 686 877

②1 N° d'enregistrement national :

92 01106

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 C 59/52, 51/377

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.01.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.08.93 Bulletin 93/31.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société Anonyme dite: SOCIETE
FRANCAISE HOECHST — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Vallejos Jean-Claude et Christidis Yani.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Rinuy Santarelli.

⑤4 Procédé de préparation de l'acide orthohydroxyphénylacétique.

⑤7 Procédé de préparation de l'acide orthohydroxyphénylacétique qui consiste à faire réagir dans un milieu aqueux de l'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique, ou l'un des ses sels de métal alcalin, un agent donneur d'hydrogène hydrosoluble en présence d'un catalyseur de transfert d'hydrogène.

FR 2 686 877 - A1



La présente invention concerne un procédé de préparation de l'acide orthohydroxyphénylacétique.

L'acide orthohydroxyphénylacétique est largement décrit dans la littérature et il présente de très nombreuses utilisations, notamment pour accéder à des molécules possédant d'intéressantes propriétés thérapeutiques. Parmi les très nombreuses méthodes autorisant sa préparation, il est connu qu'il peut être obtenu par l'hydrogèneolyse de l'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique avec de l'hydrogène moléculaire sous pression, en présence de noir palladié (demande de brevet Japonais N° 56(81)-18936). Ce dernier procédé nécessite de travailler en autoclave ou dans un récipient similaire, sous une pression élevée d'hydrogène moléculaire.

Conformément à la présente invention, il est proposé un procédé de préparation de l'acide orthohydroxyphénylacétique, ce procédé consistant à faire réagir, dans un milieu aqueux, de l'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique ou l'un des sels de métal alcalin avec un agent donneur d'hydrogène hydrosoluble en présence d'un catalyseur de transfert d'hydrogène.

Dans la présente invention, par "métal alcalin", on désigne le potassium ou le sodium, et de préférence ce dernier.

Des agents donneurs d'hydrogène hydrosolubles convenables sont, par exemple, l'hydrate d'hydrazine, l'acide formique ou l'acide phosphonique ou les sels d'ammonium ou de métal alcalin de ces acides, tels que le formiate de sodium ou le phosphonate de sodium. Préférentiellement, l'agent donneur d'hydrogène est l'hydrate d'hydrazine ou le formiate de sodium.

Des catalyseurs de transfert d'hydrogène convenables sont, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium, éventuellement déposés sur un support solide amorphe tel que le charbon, le carbonate de calcium ou le sulfate de baryum. De préférence, le catalyseur de

transfert d'hydrogène est du palladium déposé sur du charbon.

On utilise avantageusement un milieu aqueux dans lequel l'acide de départ et l'acide cherché, ainsi que
5 de préférence l'agent de transfert d'hydrogène sont solubles.

Le milieu aqueux est avantageusement une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin dans laquelle l'acide de départ et l'acide cherché, ainsi que
10 l'agent de transfert d'hydrogène choisis sont solubles. De préférence, l'hydroxyde de métal alcalin est l'hydroxyde de sodium.

Dans le cas de l'utilisation, en tant que produit de départ, d'un sel de métal alcalin de l'acide
15 chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique, il s'agit de préférence du sel de sodium.

Le procédé de la présente invention est avantageusement mis en oeuvre à la pression atmosphérique, à une température supérieure à 50°C, préférentiellement
20 supérieure ou égale à 80°C, en présence d'un excès d'agent de transfert d'hydrogène par rapport à la stoechiométrie, de préférence avec un excès de 10 à 50 % molaire.

Le procédé de la présente invention ci-dessus décrit est particulièrement avantageusement réalisé en
25 dissolvant dans un excès de soude environ 4N, une mole d'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique, en introduisant ensuite dans cette solution 6,5 ± 1,5 g de noir palladié à 5 % de palladium puis, après chauffage à 80°C de la suspension ainsi obtenue, en introduisant goutte à goutte,
30 très lentement, 0,7 ± 0,1 mole d'hydrate d'hydrazine en solution aqueuse diluée. La réaction peut être suivie par une technique d'analyse chromatographique telle que l'analyse chromatographique en phase liquide sous haute pression de manière à suivre sa progression. Lorsque la
35 réaction est terminée, ce qui demande environ 4 heures, on refroidit le milieu réactionnel, puis on élimine le

catalyseur par filtration, et enfin, on acidifie le filtrat à la température ambiante à $\text{pH} = 1-2$ avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide orthohydroxyphénylacétique cherché cristallise spontanément. On l'isole par
5 filtration, puis on le sèche sous pression réduite à poids constant. Si nécessaire, cet acide peut être recristallisé facilement par chaud et froid dans 3 volumes d'eau. Les exemples suivants illustrent le procédé de la présente invention.

10 EXEMPLE 1

On dissout 4665 g (25 moles) d'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique, dans une solution de 2400 g (60 moles) d'hydroxyde de sodium dans 15000 g d'eau, puis on introduit dans cette solution 196 g de noir palladié contenant
15 pondéralement 5 % de palladium. La suspension obtenue est ensuite chauffée à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ et à cette température, on introduit en 4 heures, une solution de 875 g (17,5 moles) d'hydrate d'hydrazine dans 875 g d'eau. L'introduction terminée, on chauffe le milieu réactionnel 30 minutes à
20 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. A ce stade, l'analyse d'une prise d'essai par chromatologie liquide à haute pression ne révèle plus de produit de départ. Le milieu réactionnel refroidi à la température ambiante est alors filtré pour séparer le catalyseur, puis le filtrat incolore est acidifié à la
25 température ambiante à $\text{pH}=2$ avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide cherché cristallise spontanément. Après mûrissement des cristaux, on les essore puis les lave par empilage avec 2500 g d'eau, et enfin on les sèche à poids constant sous pression réduite à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. On obtient ainsi,
30 3735 g (24,6 moles) d'acide orthohydroxyphénylacétique pur, présentant un point de fusion de $148 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (littérature F = $148 - 149\text{ }^{\circ}\text{C}$, Beil. 10, EIII, 422). Le rendement est de 98% de la théorie calculée par rapport à l'acide de départ.

EXEMPLE 2

On dissout sous agitation, à la température ambiante, 205 g (1,1 mole) d'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique dans une solution de 44 g (1,1 mole) d'hydroxyde de sodium, dans
5 488 g d'eau. Dans cette solution, on introduit 6,15 g de noir palladié à 3 % en poids de palladium, puis la suspension obtenue est chauffée à 50°C. A cette température, sous agitation, on introduit goutte à goutte 73,2 g (1,6 mole) d'acide formique. On observe un dégagement
10 gazeux lors de l'introduction de l'acide formique. L'introduction terminée, on chauffe le milieu réactionnel 1 heure à 80°C, puis on le filtre à cette température pour récupérer le catalyseur, et le filtrat incolore, refroidi à la température ambiante, laisse cristalliser l'acide
15 orthohydroxyphénylacétique cherché. On le filtre, puis on le lave avec 150 g d'eau, et enfin, on le sèche à poids constant sous pression réduite à 60°C. On obtient ainsi 141,5 g (0,93 mole) d'acide orthohydroxyphénylacétique pur présentant un point de fusion de 148°C. Le rendement
20 s'établit à 84,5 % de la théorie calculée par rapport à l'acide de départ.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de l'acide ortho-hydroxyphénylacétique caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir dans un milieu aqueux de l'acide chloro-5
5 hydroxy-2 phénylacétique , ou l'un des ses sels de métal alcalin, avec un agent donneur d'hydrogène hydrosoluble en présence d'un catalyseur de transfert d'hydrogène.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le catalyseur de transfert d'hydro-
10 gène est le palladium.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'agent donneur d'hydrogène est l'hydrazine sous forme d'hydrate.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'agent
15 donneur d'hydrogène est l'acide formique ou l'un de ses sels de métal alcalin ou d'ammonium.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'agent
20 donneur d'hydrogène est l'acide phosphonique ou l'un de ses sels de métal alcalin ou d'ammonium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait qu'il est réalisé à une température supérieure à 50°C.

25 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le sel de métal alcalin de l'acide chloro-5 hydroxy-2 phénylacétique est le sel de sodium.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9201106
FA 466856

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 5, no. 71 (C-54)(743) 13 Mai 1981 & JP-A-56 018 936 (NIPPON GOSEI KAGAKU KOGYO KK) 23 Février 1981 * abrégé * & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 80492M, * abrégé *	1-4,6,7	
Y	DE-A-3 212 170 (ALFA CHEMICALS ITALIANA SPA) * page 9, ligne 27 - page 11, ligne 2; exemple 7 *	1-4,6,7	
Y	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 42, no. 22, 1977, pages 3491 - 3494; N.A. CORTESE ET AL: 'Palladium-catalyzed reductions of halo- and nitroaromatic compounds with triethylammonium formate' * tableau I *	1-4,6,7	
A	'HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, édition 4, tome IV/1c; Reduktion, partie I, pages 67-76' 1980 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART, DE * pages 67-70, 73 *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C07C
A	US-A-3 860 640 (Y. TAMURA ET AL) * exemple 11 *	1	
A	EP-A-0 003 825 (DIAMALT AG) * page 10 *	1	
A	DE-A-2 715 785 (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MIJ BV)		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 AOUT 1992		VAN AMSTERDAM L.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

1

EPO FORM 1500 03.82 (P0413)