RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 471 375**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) N° **80 21517**

(54) **Procédé de préparation de la 3-(4-pyridinyl)aniline à partir de l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexène-1-one.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **C 07 D 213/38.**

(22) Date de dépôt ..... 8 octobre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 13 décembre 1979, n° 103.191.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

(71) Déposant : STERLING DRUG INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Rudolf Oesterlin.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Langner-Parry,
7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne un procédé amélioré de préparation de la 3-(4-pyridinyl)aniline, intermédiaire de préparation de la rosoxacine, un agent antibactérien.

Les brevets des E.U.A. N^{os} 4.026.900 et 4.075.217 décrivent le chauffage de l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-one avec un agent d'acétylation pour former la O-acétyloxime résultante puis le chauffage de la O-acétyloxime dans des conditions acides, de préférence en présence d'un acide minéral fort. L'acétylation et les étapes de chauffage ultérieures sont de préférence effectuées en combinaison par chauffage de l'oxime avec l'acide acétique, l'anhydride acétique et un halogénure d'hydrogène, de préférence le gaz chlorhydrique. La réaction est effectuée entre 80° et 140°C, de préférence entre 100° et 120°C. Puis la N-acétyl-3-(4-pyridinyl)aniline est hydrolysée pour former la 3-(4-pyridinyl)-aniline, intermédiaire de préparation de la rosoxacine.

Newman et Hung [J. Org. Chem. 38, 4073-4074 (1973)] décrivent la transformation de certaines oximes d'α-tétralones (7-méthyl- et 7-chloro-α-tétralones) en N-(1-naphtyl)-acétamides correspondants par chauffage de l'oxime dans l'anhydride acétique et l'acide phosphorique anhydre à 80°C pendant 30 minutes. On obtient des résultats peu satisfaisants dus à des réactions secondaires quand on utilise ces conditions de réaction avec l'oxime de la 6-méthoxy-α-tétralone. On a utilisé l'anhydride phosphorique pour préparer l'acide phosphorique anhydre.

L'invention concerne une amélioration du procédé de transformation de l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-one en 3-(4-pyridinyl)aniline, amélioration qui consiste à chauffer ladite oxime avec un excès d'anhydride acétique et un excès d'acide phosphorique anhydre, à distiller l'acide acétique formé au cours de la réaction puis à hydrolyser la N-acétyl-3-(4-pyridinyl)aniline.

L'invention concerne une amélioration apportée au procédé de préparation de la 3-(4-pyridinyl)aniline, procédé qui consiste à acétyler la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-oxime pour obtenir la O-acétyloxime correspondante et à chauffer cette dernière dans des conditions acides, ladite amélioration

consistant à chauffer l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-one avec un excès d'anhydride acétique et un excès d'acide phosphorique anhydre, à distiller l'acide acétique obtenu comme sous-produit et l'excès d'anhydride acétique et à hydrolyser la N-acétyl-3-(4-pyridinyl)aniline restante dans des conditions alcalines. Dans un mode de réalisation préféré, on effectue la première étape du procédé en utilisant environ 7 à 10 équivalents molaires d'anhydride acétique et environ 3 à 10 équivalents molaires d'acide phosphorique anhydre par équivalent molaire d'oxime et en chauffant les réactifs à environ 90-120°C, de préférence 95-120°C.

On prépare l'acide phosphorique anhydre utilisé dans le procédé en déshydratant de l'acide phosphorique à 85 % par réaction avec de l'anhydride acétique.

On peut effectuer la première étape du procédé en utilisant davantage d'anhydride acétique et d'acide phosphorique anhydre, c'est-à-dire jusqu'à environ 15 à 20 équivalents molaires de chacun par équivalent molaire d'oxime, mais il n'y a aucun avantage particulier.

La seconde étape est commodément effectuée en utilisant un hydroxyde de métal alcalin aqueux, de préférence l'hydroxyde de sodium.

Les exemples suivants illustreront mieux l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1

3-(4-Pyridinyl)aniline, également appelée 3-(4-pyridinyl)benzène-amine.

On prépare de l'acide phosphorique anhydre par addition de 1 020 g (10 moles, d = 1,082, 940 ml) d'anhydride acétique à 540 g (4,68 moles, d 1,7, 320 ml) d'acide phosphorique à 85 % vigoureusement agité, en 20 minutes en maintenant la température près de 50°C avec un refroidissement quand nécessaire. A la solution chaude limpide, on ajoute 188 g (1 mole) d'oxime de 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-one en une fois. On chauffe la solution jaune initialement limpide sur un bain de vapeur jusqu'à une température d'environ 95°C à laquelle on arrête la vapeur. A ce moment, le mélange

réactionnel commence à se séparer en deux couches, formant finalement une couche supérieure mobile de la couleur de l'eau et une gomme visqueuse jaune brun. La température interne du mélange réactionnel monte très progressivement jusqu'à environ 110-120°C. Dès que la température commence à diminuer, on applique à nouveau de la vapeur d'eau pendant 90 minutes. Puis l'acide acétique formé (couche supérieure incolore, 650-700 ml) est enlevé par distillation sous vide puis on enlève l'excès d'anhydride acétique sous vide. Le résidu visqueux chauffé et continuellement agité se dissout facilement dans 500 ml d'eau chaude. On traite la solution foncée limpide progressivement et avec un refroidissement occasionnel, par environ 800 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 35 % à une température de 60-80°C, jusqu'à un pH faiblement basique (8-9). On solubilise le produit qui précipite par addition de 500 ml d'éthanol et chauffage à 80°C. On enlève à chaud la couche inférieure visqueuse incolore contenant principalement des phosphates (1 l, 1430 g) ; elle se solidifie à la température ambiante. On ajoute à la solution foncée restante 320 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 35 % et on chauffe à reflux pendant une nuit (environ 16 heures) le mélange réactionnel à deux phases résultant. On refroidit à 5°C la solution foncée homogène. On filtre le solide qui cristallise, on le presse soigneusement puis on le lave avec la quantité minimale (la quantité juste suffisante pour recouvrir le solide) d'éthanol aqueux à 50 % refroidi à la température du bain de glace et de méthanol. Pour enlever tous les sels minéraux restants dans le gâteau de filtration, on lave abondamment le solide avec de l'eau chaude (environ 35-50°C). On sèche le résidu sous vide à 60°C et l'on obtient 134,5 g (79 %) du produit beige désiré, la 3-(4-pyridinyl)-aniline, p.f. 168-171° ; une seule tache en CCM (silice ; mélange 90:5:5 de chloroforme, de méthanol et d'isopropyl-amine ; UV).

EXEMPLE 2

On prépare la 3-(4-pyridinyl)aniline avec un rendement comparable à l'échelle du pilote en utilisant le même mode opératoire comme suit : on introduit 55 kg

d'anhydride acétique dans un réacteur à revêtement intérieur de verre d'une capacité de 115 l appartenant à une unité de distillation. On ajoute l'acide phosphorique en une demi-heure, la température montant à 100°C. On chauffe la solution à 120°C et on arrête l'arrivée de vapeur d'eau. On ajoute une solution de 14,6 kg d'oxime dans 36 l d'acide acétique à une vitesse permettant de maintenir le reflux sans provoquer la distillation. On ajoute environ 3/4 de la solution en une heure et demie ce qui remplit le récipient. On applique de la vapeur d'eau sous pression (2,4-2,75 bars) pour commencer la distillation de l'acide acétique. Après une demi-heure, il y a de la place dans le récipient et on ajoute lentement le reste de la solution d'oxime, en maintenant la distillation. La couche limpide d'acide acétique est distillée à la pression atmosphérique en deux heures, et laisse un résidu foncé et visqueux mais pouvant être agité, à 120°C. On applique un vide progressif pour chasser le reste de l'acide acétique et de l'anhydride acétique, en maintenant la température du récipient au-dessus de 100°C. Pendant que l'on agite le résidu à 100°C (chauffage arrêté), on ajoute 20 l d'eau en 5 minutes. La température tombe à 85°C mais on poursuit l'agitation. On refroidit le récipient avec de l'eau jusqu'à une température de 60°C et on ajoute en une demi-heure et à une température de 50-65°C 54 kg d'hydroxyde de sodium aqueux à 35 %. On ajoute 20 l d'éthanol et on refroidit le mélange à 30°C avant de le laisser se séparer. On prélève une couche aqueuse limpide de 66 l et on transfère la couche organique très foncée, 56 l, jusqu'à un récipient en acier inoxydable. On ajoute à ce récipient 34 kg d'hydroxyde de sodium aqueux à 35 % et on chauffe le mélange à reflux (83°C) pendant 12 heures. Au matin, on refroidit le mélange de 60 à 5°C avant de le filtrer. On lave les solides foncés avec trois fois 6 l d'éthanol à 25 % froid pour obtenir un produit jaune brun. On délaie le gâteau de filtration dans 40 l d'eau à 30°C pendant une demi-heure et on le filtre à nouveau. On lave les solides généreusement avec de l'eau et on les sèche à 60°C à l'air pendant une nuit. On obtient 10,08 kg de produit brut, la 3-(4-pyridinyl)aniline, soit 10080/77,8 x 170 = 76,3 % de la valeur théorique, avec un point de fusion de 165-167°C.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de la 3-(4-pyridinyl)-aniline par acétylation de l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexèn-1-one pour obtenir la O-acétyloxime correspondante et par chauffage de cette dernière dans des conditions acides, caractérisé en ce qu'on chauffe l'oxime de la 3-(4-pyridinyl)-2-cyclohexène-1-one avec un excès d'anhydride acétique et un excès d'anhydride phosphorique anhydre, on distille l'acide acétique obtenu comme sous-produit et l'excès d'anhydride acétique, et on hydrolyse la N-acétyl-3-(4-pyridinyl)aniline restante.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise par équivalent molaire d'oxime 7 à 10 équivalents molaires d'anhydride acétique et environ 3 à 10 équivalents molaires d'acide phosphorique anhydre.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on chauffe les réactifs dans la première étape à environ 90-120°C.