

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 16416

(54)

Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 C 43/178, 41/18 // 93/06.

(22)

Date de dépôt..... 25 juillet 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° 4 du 29-1-1982.

(71)

Déposant : OMNIUM FINANCIER AQUITAINE POUR L'HYGIENE ET LA SANTE, SANOFI,
société anonyme, résidant en France.

(72)

Invention de : Michel Baron, Claude Grain, Michel Chignac et Charles Pigerol.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Jean-Louis Delarue,
39, av. Pierre-I^{er}-de-Serbie, 75008 Paris.

- 1 -

Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol, produit connu par exemple comme produit de
 5 départ pour la préparation du métoprolol, agent cardiovasculaire décrit dans le brevet français n° 2.081.523.

D'après R. BAIRD et S. WINSTEIN dans Journal of American Chemical Society, Vol. 85, p. 575 (1963), le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol est préparé en fai-
 10 sant réagir du (bromo-2 éthyl)-4 phénol avec un mélange de méthanol anhydre et de nitrate d'argent, puis avec du méthylate de sodium. Le produit brut obtenu est alors estérifié par du chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle puis saponifié pour redonner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

Le procédé selon l'invention est totalement différent et consiste à faire réagir du bromure de méthoxy-2 éthyle avec un éther du parabromophénol
 15 selon la voie de synthèse décrite ci-dessous :

- 1) On prépare du bromure de méthoxy-2-éthylmagnésium (3) en faisant réagir du bromure de méthoxy-2-éthyle (1) avec du magnésium (2)



20 Cette réaction s'effectue dans les solvants généralement mis en oeuvre pour la préparation des organo-magnésiens, ou dans des mélanges de tels solvants, tels les éthers-oxydes, en particulier l'éther diéthylique et le tétrahydrofuranne.

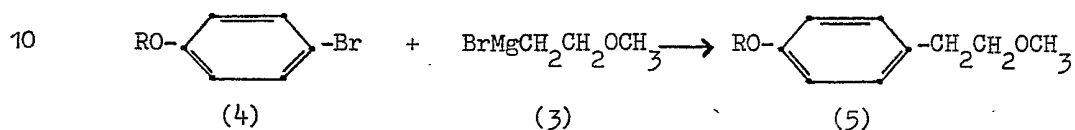
Le bromure de méthoxy-2 éthyle (1) est facilement obtenu par action du
 25 tribromure de phosphore sur le méthoxy-2 éthanol (qui est un alcool industriel) ou mieux, en préparant le benzène sulfonate de méthoxy-2 éthyle (par action du chlorure de benzènesulfonyle sur le méthoxy-2

- 2 -

éthanol en présence de soude) et en le soumettant à l'action du bromure de sodium.

5 Au lieu de bromure de méthoxy-2 éthyle, on peut utiliser le chlorure ou l'iodure correspondant, lesquels peuvent être préparés à partir d'un arylsulfonate de méthoxy-2 éthyle.

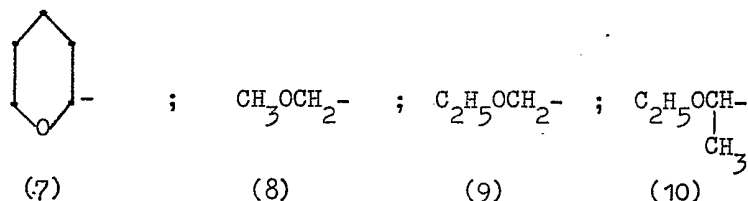
2) On prépare un éther du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (5) en faisant réagir dans le tétrahydrofuranne, le bromure de méthoxy-2 éthylmagnésium (3) sur un éther du bromophénol (4)



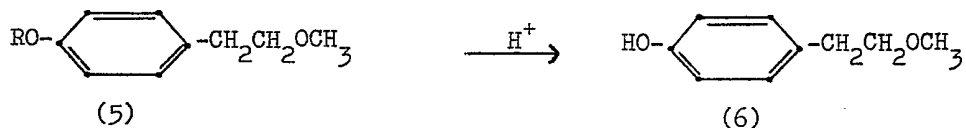
15 Tous les éthers-oxydes du parabromophénol (4) dont le groupement R peut être éliminé à température ambiante ou inférieure à 70°C par un acide minéral (chlorhydrique ou sulfurique) ou mieux un acide organique (acétique ou formique) conviennent pour cette réaction.

Parmi les valeurs de R présentant ces propriétés, on retient, par exemple, les valeurs tétrahydropyrannyle (7), méthoxyméthyle (3), éthoxyméthyle (9) ou éthoxyméthyle α -substitué par un radical alkyle, notamment méthyle ou éthyle.

20 C'est plus particulièrement le radical α -méthyléthoxyméthyle (10) qui a été utilisé



25 3) L'éther-oxyde du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (5) est scindé par un acide minéral ou organique, en milieu généralement alcoolique, pour donner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (6)



30 Le milieu réactionnel doit être un liquide homogène dissolvant à la fois l'éther-oxyde (5) et l'acide mis en oeuvre. Les alcools, tels le

- 3 -

méthanol, l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, conviennent particulièrement à cet usage.

5 La formation de l'organomagnésien est amorcée en ajoutant du bromure de méthoxy-2 éthyle sur le magnésium dans le tétrahydrofuranne. Une fois la réaction amorcée, on ajoute simultanément au milieu réactionnel les deux solutions tétrahydrofuranniques (1) et (4), ceci donnant un meilleur résultat que si l'on ajoute (4) sur l'organo-magnésien (3) déjà formé.

10 L'Exemple ci-dessous illustre d'une manière non limitative le procédé selon l'invention :

Préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

1) Matières premières

15 Mélange 1 : tournures de magnésium : 2,4 g (0,1 at. g.)
chlorure mercurique : 0,2 g
tétrahydrofuranne anhydre : 12 ml

Mélange 2 : bromure de méthoxyéthyle : 14 g (0,1 mole)
tétrahydrofuranne anhydre : 28 ml

Mélange 3 : (éthoxy-1 éthoxy)-4 bromobenzène : 18,5 g (0,075 mole)
tétrahydrofuranne anhydre : 20 ml

20 2) Mode opératoire

25 Dans un ballon à 3 cols de 250 cc équipé d'une agitation mécanique et de deux ampoules isobares, on introduit le mélange 1 puis 5 ml du mélange 2. On chauffe légèrement sous agitation, ce qui provoque une attaque du métal et un dégagement de chaleur qui porte la température du milieu réactionnel à 60°C.

On refroidit ensuite le milieu à 0°C et on ajoute simultanément les mélanges 2 et 3, de façon à ce que les additions durent environ 3 heures et se terminent à peu près en même temps. Durant tout ce temps, la température est maintenue à 0°C.

30 On laisse ensuite le milieu réactionnel revenir à température ambiante tout en maintenant l'agitation.

On verse alors le milieu réactionnel dans 250 ml d'une solution méthanolique à 5% d'acide chlorhydrique 36% préalablement refroidie à 0°C.

- 4 -

On dilue avec de l'eau et on extrait le milieu plusieurs fois avec de l'éther. La solution étherée est enfin lavée à l'eau jusqu'à neutralité puis séchée sur du sulfate de sodium anhydre.

- 5 Après élimination du solvant par distillation sous vide, on récupère 8 g d'une huile qui contient, selon la chromatographie sur couche mince :

50% de phénol

10% de (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

40% de dihydroxy-4,4' diphényle

- 10 On sépare alors le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol par chromatographie sur colonne de silicagel, avec comme solvant un mélange d'éther de pétrole (Eb. 45° - 60°C) et d'éther sulfurique 80/20 - 60/40 et comme éluant de l'éther de pétrole.

On obtient le (méthoxy-2 éthoxy)-4 phénol avec un rendement de 10%.

- 15 Point de fusion : 42°C.

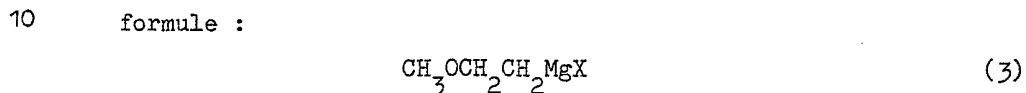
Revendications

1. Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol caractérisé en ce que :

- 5 a) l'on fait réagir un halogénure de méthoxy-2 éthyle de formule générale :



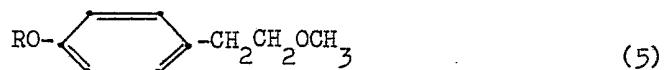
dans laquelle X représente du chlore, du brome ou de l'iode, avec du magnésium (2) pour former l'halogénure de méthoxy-2 éthylmagnésium de formule :



- b) l'on fait réagir l'halogénure de méthoxy-2 éthylmagnésium (3) sur un éther de bromophénol de formule générale :

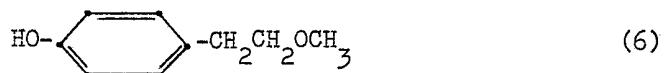


- 15 dans laquelle R représente un groupement pouvant être éliminé à température ambiante ou inférieure à 70°C par un acide minéral ou organique pour former un éther de (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule générale :



dans laquelle R a la signification ci-dessus ;

- 20 c) l'on scinde l'éther-oxyde du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (5) par un acide minéral ou organique, en milieu alcoolique, pour former le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule :



2. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que la réaction (a) est effectuée dans l'éther diéthylique ou le tétrahydrofuranne.
3. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que X représente du brome.
4. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente un

- 6 -

groupement tétrahydropyrannyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, éthoxyméthyle α -substitué par un radical méthyle ou éthyle.

5. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente
5 un groupement α -méthyl-éthoxyméthyle.
6. Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que les étapes (a) et (b) sont effectuées simultanément après démarrage de la formation de l'organo-magnésien (3).