(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 709 751**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **94 05913**

(51) Int Cl[6] : C 07 C 39/06 , 37/48

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 13.05.94.

(30) **Priorité** : 08.09.93 KR 9318007.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 17.03.95 Bulletin 95/11.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *DONG KOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD* — KR et *Ki-Beomp KWON* — KR.

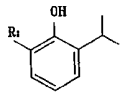
(72) **Inventeur(s) :** Cho Jung Hyuck, Nam Ki Hong et Kim Wan-Seop.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Cabinet Ballot-Schmit.

(54) Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropyles.

(57) Cette invention porte sur un procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés répondant à la formule générale (VIII) suivante



(VIII)

(dans la formule ci-dessus, R1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur en C1-C4).

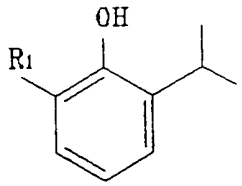
Le procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés (VIII) de la présente invention est caractérisé en ce que l'isomère de position recherché est obtenu au moyen d'un réarrangement de Claisen du phényl allyl éther, en l'absence de catalyseur, à l'air libre, et en ce qu'un seul isomère est obtenu par oxydation et réduction de l'isomère de position ainsi obtenu. Selon la présente invention, les dérivés de phénol ortho-isopropylés (VIII) d'une pureté élevée peuvent être préparés à basse température et à basse pression, sans donner de sous-produits ni exiger une procédure de séparation complexe.

FR 2 709 751 - A1

1

PROCEDE DE PRODUCTION DE DERIVES DE PHENOL ORTHO-ISOPROPYLES

La présente invention concerne un procédé pour la production de dérivés phénol substitués, plus particulièrement un procédé pour la production de dérivés de phénol ortho-isopropylés de formule générale (VIII) ci-dessous à partir de phényl allyle éther, au moyen d'un réarrangement de Claisen.



(VIII)

(dans la formule ci-dessus, R1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur en C1 - C4)

Un exemple typique de dérivés de phénol ortho-isopropylés de formule générale (VIII) est le 2,6-diisopropyl phénol (appelé "Propofol") ayant une influence narcotique et de nombreux procédés pour la production de 2,6-diisopropyl phénol ont été suggérés.

Par exemple, le Brevet américain N° 2.831.898 décrit un procédé de production de 2,6-diisopropyl phénol à partir de propylène à l'état gazeux et de phénol par une réaction de Friedel-Crafts, à haute pression de 21 - 35 atm. et à haute température de 200-210°C, sous atmosphère d'azote, en présence de phénoxyde d'aluminium utilisé en tant que catalyseur et

préparé à partir d'alumine et de phénol. Mais ce procédé présente le désavantage que le 2,6-diisopropyl phénol recherché n'est obtenu qu'avec un rendement de 11,3% seulement, alors que le 2-isopropyl phénol, qui est un sous-produit de la réaction, est obtenu avec un rendement de 31,4%.

Le Brevet américain N° 3.367.981 décrit une méthode de préparation d'un mélange de 2-isopropyl phénol et de 2,6-diisopropyl phénol en chauffant un mélange de phénol et de propylène gazeux à 314 C, sous atmosphère d'azote, dans une cuve étanche, sur de l'alumine transitionnelle en tant que catalyseur, préparée en chauffant un oxyde d'aluminium hydraté et en ajoutant ensuite le propylène gazeux à 310-312 C, après réduction de la pression résultante. Cette méthode présente le désavantage que son rendement en 2,6-diisopropyl phénol est faible et de son rendement en 2-isopropyl phénol est élevé.

En outre, le Brevet américain N° 4.447.657 décrit un procédé pour la production de 2,6-diisopropyl phénol par mise en contact d'isopropyl (2-isopropyl phényle) éther avec de l'alumine fluoruré sous atmosphère d'azote à 150°C et sous 200 psi.g. Cette méthode fait appel au réarrangement thermique de l'alcoyle phényl éther. Un inconvénient de ce procédé est que le 2,6-diisopropyl phénol recherché est obtenu avec un faible rendement et que le 2-isopropyl phénol et le 2,4,6-triisopropyl phénol, qui sont des sous-produits de la réaction, sont obtenus avec des rendements élevés.

Ces procédés classiques souffrent d'inconvénients sérieux, car le rendement en 2,6-diisopropyl phénol est assez bas et ces procédés nécessitent l'injection de gaz sous haute pression dans une cuve ayant une

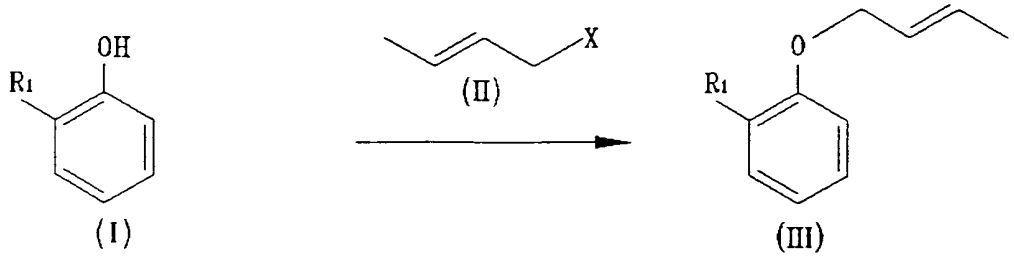
température et une pression élevées, exigent que le contact avec l'air soit évité, et qu'une procédure de séparation compliquée soit mise en oeuvre du fait que le produit de la réaction est un mélange d'isomères de position.

Par conséquent, un objet de la présente invention est de proposer un procédé amélioré pour la production de dérivés de phénol ortho-alcoylés (VIII) de pureté élevée à basse température et à basse pression, sans produire de sous-produit, de façon à ce qu'aucune procédure de séparation compliquée ne soit nécessaire.

Un procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés de la présente invention atteignant l'objet ci-dessus est caractérisé en ce que l'isomère de position recherché est obtenu au moyen d'un réarrangement de Claisen du phényl allyl éther, en l'absence de catalyseur, à l'air libre, et en ce qu'un seul isomère est obtenu par oxydation et réduction de l'isomère de position obtenu à l'étape précédente.

De façon plus détaillée, le procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés comprend les étapes réactionnelles suivantes pour:

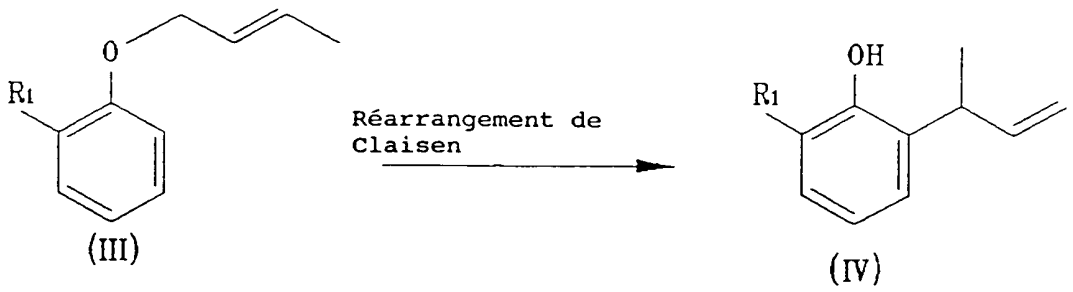
(a) produire un phényl allyl éther répondant à la formule générale (III) ci-dessous en faisant réagir un dérivé de phénol répondant à la formule générale (I) ci-dessous et un dérivé de crotyle répondant à la formule générale (II) ci-dessous



(I) (III)

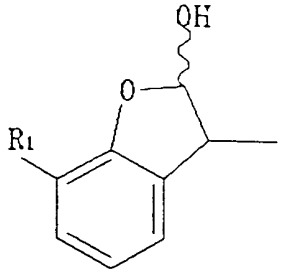
(dans cette formule réactionnelle, R1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur en C1-C4, X est un chlorure, un bromure, un iodure, le groupe para-toluène sulfonyle ou le groupe méthane sulfonyle)

(b) produire un dérivé de phénol de formule générale (IV) dans lequel le groupe allyle du phényl allyl éther (III) migre pour occuper la position ortho au moyen d'un réarrangement de Claisen.



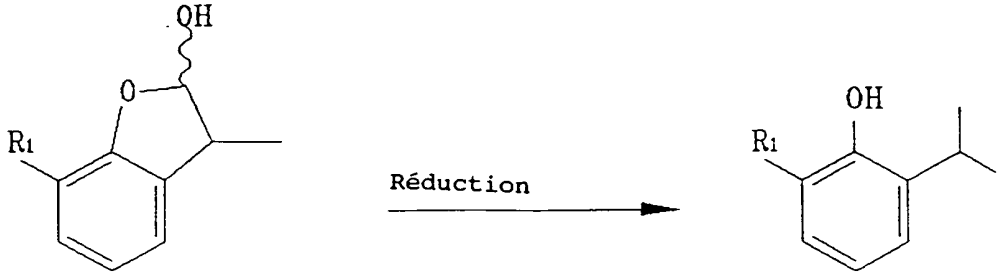
(III) (IV)

(c) produire un hémiacétal de formule générale (X) ci-dessous par oxydation du dérivé de phénol (IV), et



(X)

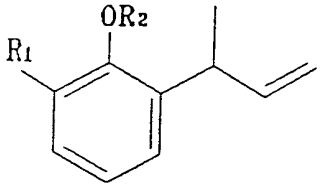
(d) produire un dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII) par réduction de l'hémiacétal (X).



(X) (VIII)

Selon la présente invention, des dérivés de phénol ortho-isopropylés (VIII) peuvent également être produits en protégeant le groupe -OH des dérivés de phénol (IV) obtenus par migration du groupe allyle du phényl allyl éther (III) en position ortho au moyen du réarrangement de Claisen avant la réaction d'oxydation, et puis en éliminant le groupe protecteur après réduction selon la méthode classique. En d'autres termes, selon la présente invention, il est possible de préparer des dérivés de phénol ortho-isopropylés (VIII) à partir de dérivés de phénol répondant à la formule générale (IV), dans lesquels le groupe allyle a migré vers la position ortho lors des étapes suivantes de:

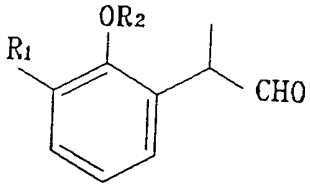
(e) production d'un dérivé de phényl éther de formule générale (V) ci-dessous en protégeant le groupe -OH du dérivé de phénol (IV) dans lequel le groupe allyle a migré dans la position ortho.



(V)

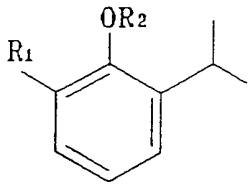
(dans cette formule, R2 est le radical méthyle, acétyle, benzyle, triméthylsilyle ou tert-butyldiméthylsilyle, en tant que groupe protecteur du groupe -OH)

(f) production d'un aldéhyde répondant à la formule générale (VI) ci-dessous par oxydation du dérivé de phényl éther (V)



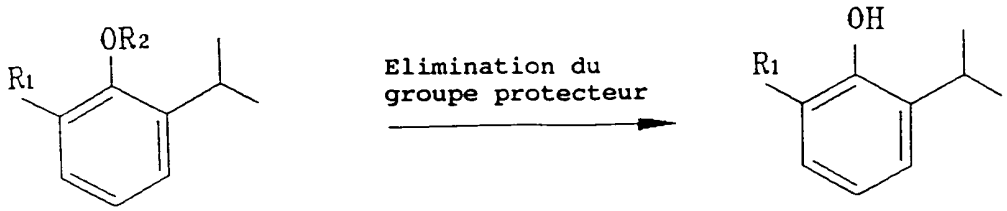
(VI)

(g) production d'un dérivé de phényl éther de formule générale (VII) ci-dessous ayant un groupe isopropyle en position ortho par réduction de l'aldéhyde (VI), et



(VII)

(h) production d'un dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII) par élimination du groupe protecteur du dérivé de phényl éther (VII).



(VII) (VIII)

Le procédé de l'invention sera maintenant décrit de manière plus détaillée.

L'étape (a) au cours de laquelle le dérivé de phénol de formule générale (I) réagit avec le dérivé de crotyle (II) s'effectue dans le système de solvant basique ci-dessous, donnant ainsi le phényl allyl éther (III): un système de solvant basique consistant en carbonate de potassium, carbonate de sodium, bicarbonate de potassium ou bicarbonate de sodium en tant que base et d'un solvant polaire tel que l'acétone, le diméthylformamide ou un alcool inférieur

en tant que solvant; un système de solvant basique consistant en éthoxyde de sodium, méthoxyde de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium ou lithium diisopropyl amine en tant que base et un solvant sec tel que le tétrahydrofuranne, l'éthyl éther, le glyme, le diglyme, un alcane inférieur ou de l'éther de pétrole en tant que solvant; ou un système de solvant basique consistant en éthoxyde de sodium ou méthoxyde de sodium en tant que base et un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou le méthanol en tant que solvant.

Le réarrangement de Claisen (b) du phényl allyl éther de formule générale (III) est produit en chauffant le mélange réactionnel dans un solvant tel que la diéthylaniline, la diméthylaniline, l'éthylène glycol, le propylène glycol ou l'acide trifluoroacétique, ou en l'absence de solvant, et on obtient ainsi le dérivé de phénol de formule générale (IV) par migration du groupe allyle en position ortho.

Dans la production du dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII) à partir du dérivé de phénol (IV), on peut introduire ou non un groupe protecteur.

Lorsque le groupe protecteur n'est pas introduit, on obtient le produit (X) sous la forme d'un hémiacétal pentagonal par oxydation du dérivé phénol (IV) résultant du réarrangement de Claisen. Cette réaction d'oxydation se déroule en présence d'un agent oxydant tel que l'ozone, le tétraoxyde d'osmium ou le permanganate de potassium dans un solvant tel que l'acide acétique, un mélange d'acide acétique et d'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol ou le chloroforme. Un dérivé hémiacétal (X) est réduit en dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII), le composé recherché de la présente invention, au moyen

d'une réduction de Wolff-Kishner, d'une réduction de Clemmensen ou d'une hydrogénation.

Lorsque le groupe protecteur est introduit, un dérivé de phénol (IV) est converti en un dérivé de phényl éther (V) en protégeant le groupe hydroxyle avec un radical méthyle, benzyle, acétyle, tert-butyldiméthylsilyle ou triméthylsilyle, et le dérivé de phényl éther (V) est oxydé en un dérivé aldéhyde (VI) dans l'acide acétique, un mélange d'acide acétique et d'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol ou le chloroforme en tant que solvant, et en présence d'un agent oxydant tel que l'ozone, le tétraoxyde d'osmium ou le permanganate de potassium.

Le dérivé de phényl éther (VII) est obtenu au moyen d'une réduction de Wolff-Kishner, d'une réduction de Clemmensen ou d'une hydrogénation d'un dérivé aldéhyde (VI), le dérivé de phényl éther (VII) étant converti en un dérivé phénol de formule générale (VIII) par élimination du groupe protecteur par une méthode classique.

Par exemple, lorsque le groupe protecteur est le groupe méthyle ou benzyle, il peut être éliminé en utilisant l'iodure de triméthylsilyle, le tribromure de bore, le trifluorure de bore avec un thiol; lorsque le groupe protecteur est le radical tert-butyldiméthylsilyle ou triméthylsilyle, il peut être éliminé en utilisant du fluorure de tétra-n-butyl ammonium dans le tétrahydrofuranne, une solution aqueuse de fluorure d'hydrogène, du trifluorure de bore; et lorsque le groupe protecteur est le groupe benzyle, il peut être éliminé par hydrogénation avec du palladium fixé sur du charbon, en tant que catalyseur, ou du sodium dans l'ammoniaque liquide.

Les exemples suivants illustrent la présente invention mais ne doivent pas être considérés comme limitant celle-ci.

Exemple 1

Du 2,6-diisopropylphénol a été préparé selon la voie réactionnelle suivante:

1. Préparation du crotyl (2-isopropylphényl) éther

Dans 30 ml d'acétone, on a ajouté 5 g de 2-isopropylphénol, 12,6 g de carbonate de potassium anhydre et 24,7 g de bromure de crotyle, sous agitation. Le mélange a ensuite été soumis à l'agitation pendant 24 heures à température ambiante, après quoi 50 ml d'eau y ont été ajoutés.

Une phase organique a été reprise deux fois dans le mélange ainsi obtenu avec 50 ml de chloroforme à chaque fois, puis lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. L'extrait a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre et puis concentré. 6,7 g de crotyl (2-isopropylphényl) éther ont été obtenus par séparation de l'extrait sur une colonne de chromatographie garnie de gel de silice, avec un mélange 20:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que révélateur.

RMN (CDCl3): 1,29 (6H, d, J=6,9), 1,80(3H, d, J=6), 3,40(1H, m), 4,50(2H, m), 5,57-5,87(2H,m), 6,88-7,26(4H, m).

2. Réarrangement de Claisen

On a dissous 6 g de crotyl (2-isopropylphényl) éther dans 30 ml de diéthylaniline, et le mélange ainsi obtenu a été soumis à l'agitation pendant 24 heures à

200 C, puis refroidi à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été dissous dans 100 ml de chloroforme et lavé trois fois avec 65 ml d'acide chlorhydrique 1N à chaque reprise. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre et puis concentré.

Le concentré ainsi obtenu a été séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 20:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que révélateur. On a ainsi obtenu 5,4 g de 2-(1-méthyl-2-propényl)-6-isopropylphénol.

RMN(CDCl3): 1,30(6H, d, J=6,9), 1,46(3H, d, J=6), 3,30(1H, m), 3,68(1H, m), 5,21-5,34(3H,m), 6,06-6,20(H, m), 6,92-7,20(3H, m).

3. Introduction du groupe protecteur

On a dissous 1 g de 2-(1-méthyl-2-propényl)-6-isopropylphénol dans 15 ml d'acétone, auxquels on a ajouté 1,45 g de carbonate de potassium anhydre et 2,66 g de chlorure de benzyle, sous agitation. Le mélange a été soumis à l'agitation pendant 24 heures à 56 C, puis refroidi à température ambiante. On a ensuite ajouté 10 ml d'eau au mélange réactionnel et la phase organique du mélange a été reprise deux fois dans 25 ml de chlorure de méthylène à chaque fois, puis lavée dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à saturation. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre, puis concentré.

On a obtenu 1,4 g de benzyle {2-(1-méthyl-2-propényl)-6-isopropylphényl} éther en séparant le concentré par chromatographie sur une colonne de gel de silice, avec un mélange 30:1 d'hexane et d'acétate

d'éthyle en tant que révélateur.

RMN(CDCl3): 1,20(6H, d, J=6,9), 1,30(3H, d, J=6), 3,09-3,57(1H, m), 3,80-4,13(1H, m), 4,79(2H, b, s), 5,08(1H, m), 6,98-7,55(8H, m).

4. Oxydation

On a dissous 1,6 g de benzyle {2-(1-méthyl-2-propényl)-6-isopropylphényl} éther dans 10 ml d'acide acétique, mélange dans lequel on a fait passer de l'ozone, sous agitation, pendant 20 minutes, à un débit de 60 mmol/heure, à 15°C. On a ajouté 6 ml d'eau à ce mélange, qui a ensuite été refroidi à 0°C et auquel on a alors ajouté 1,28 g de poudre de zinc. Ce mélange réactionnel a été soumis à l'agitation pendant 1 heure, puis filtré. Le filtrat a été dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène et lavé à quatre reprises avec 30 ml de bicarbonate de sodium à 10% à chaque fois, avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre, puis concentré.

On a obtenu 1,2 g de 2-(2-benzyloxy-3-isopropylphényl) propanal par séparation sur une colonne chromatographique garnie de gel de silice au moyen d'un mélange 20:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que révélateur.

RMN(CDCl3): 1,23(6H, d, J=6,9), 1,35(3H, d, J=7,6), 3,40(1H, m), 4,01(1H, m), 4,80(2H, s), 6,76-7,60(8H, m), 9,54(1H, s).

5. Réduction

On a ajouté, dans 2 ml de propylène glycol, 0,3 g d'hydroxyde de potassium que l'on a dissous par

agitation pendant 6 heures. On a ajouté à ce mélange 0,18 g de 2-(2-benzyloxy-3-isopropylphényl) propanal et 0,92 ml d'hydrazine. Le mélange a été soumis à l'agitation pendant 12 heures à 80°C et pendant encore 20 heures à 165°C, puis refroidi à température ambiante. Le mélange ainsi obtenu a été dissous dans 10 ml d'eau et 20 ml de chlorure d'éthylène. La phase organique de ce mélange a été reprise avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre, puis concentré.

On a obtenu 121 mg de benzyle (2,6-diisopropylphényl) éther par séparation sur une colonne de chromatographie garnie de gel de silice, en utilisant un mélange 20:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que révélateur.

RMN(CDCl3): 1,22(12H, d, J=6,2), 3,38(2H, m), 4,78(2H, s), 7,07-7,56(8H, m).

6. Elimination du groupe protecteur

60 mg de benzyle (2,6-diisopropylphényl) éther ont été dissous dans 20 ml d'acide acétique en solution à 5% dans l'éthanol anhydre. Après addition de 30 mg de charbon actif comportant 10% de palladium, le mélange a été dissous sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 heures. Le mélange ainsi obtenu a été repris avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de sodium anhydre, et puis concentré.

On a obtenu 37 mg de 2,6-diisopropylphénol par séparation du concentré sur une colonne de chromatographie garnie de gel de silice, avec un mélange 15:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que

révélateur.

RMN(CDCl3): 1,30(12H, d, J=6), 3,17(2H, m), 6,90-6,98(1H, m), 6,88-7,13(3H, m).

Exemple 2

On a dissous 0,5 g de 2-(1-méthyl-2-propényl)-6-isopropyl phénol obtenu au moyen du réarrangement de Claisen selon l'Exemple 1 dans 8 ml d'acide acétique. On a fait passer de l'ozone dans le mélange ainsi obtenu pendant 10 minutes, à un débit de 60 mmol/heure à 15°C, sous agitation. On a ajouté 2 ml d'eau à ce mélange réactionnel, et le mélange ainsi obtenu a été refroidi à 0°C avant d'y ajouter 0,4 mg de poudre de zinc. Le mélange résultant a été soumis à l'agitation pendant 1 heure, puis filtré.

Le filtrat a été dissous dans 40 ml d'éther et lavé quatre fois avec 10 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 10% à chaque fois, puis lavé avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le produit obtenu a été séché sur du sulfate de magnésium anhydre, et puis concentré.

On a obtenu 0,31 g de 2,3-dihydro-7-isopropyl-3-méthyl-2-benzofurannol par séparation du concentré sur une colonne de chromatographie garnie de gel de silice, avec un mélange 10:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle en tant que révélateur.

RMN(CDCl3): 1,23(6H, d, J=6,2), 1,34(3H, d, J=6,6), 3,12-3,29(2H, m), 3,73(1H, b, s), 5,63(1H, b, s), 6,90-7,31(3H, m).

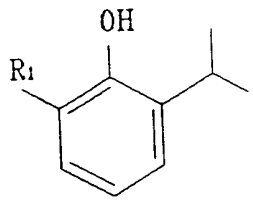
On a obtenu 33 mg de 2,6-diisopropylphénol aqueux et incolore par réduction de 50 ml de 2,3-dihydro-7-isopropyl-3-méthyl-2-benzofurannol obtenu de la même

façon que dans l'Exemple 1.

RMN(CDCl3): 1,30(12H, d, J=6), 3,17(2H, m), 6,90-6,98(1H, m), 6,88-7,13(3H, m).

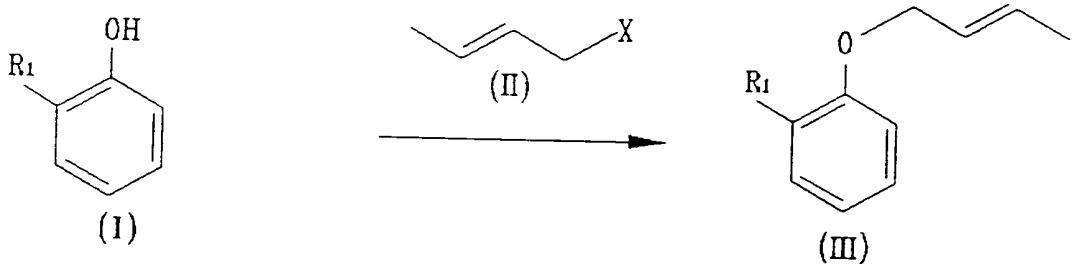
REVENDICATIONS

1. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés de formule générale (VIII) ci-dessous, ledit procédé comprenant les étapes de:



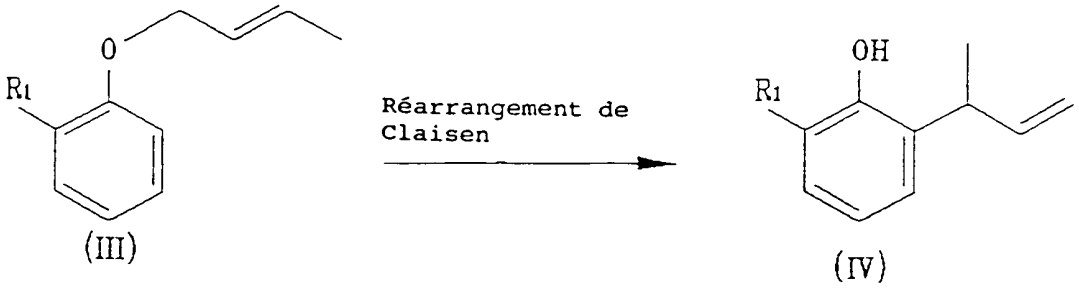
(VIII)

(a) production d'un phényl allyl éther de formule générale (III) ci-dessous en faisant réagir un dérivé de phénol de formule générale (I) ci-dessous avec un dérivé de crotyle de formule générale (II) ci-dessous



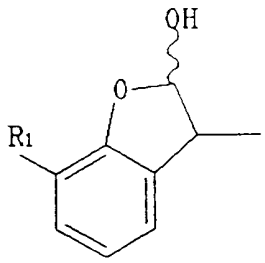
(dans cette formule réactionnelle, R1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur en C1-C4, X est un chlorure, un bromure, un iodure, le groupe para-toluène sulfonyle ou le groupe méthane sulfonyle)

(b) production d'un dérivé de phénol de formule générale (IV) dans lequel le groupe allyle du phényl allyl éther (III) migre pour occuper la position ortho au moyen d'un réarrangement de Claisen.



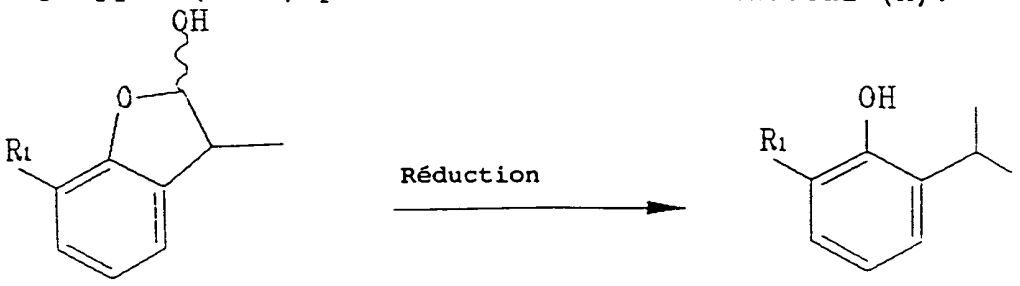
(III) (IV)

(c) production d'un hémiacétal de formule générale (X) ci-dessous par oxydation du dérivé de phénol (IV), et



(X)

(d) production d'un dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII) par réduction de l'hémiacétal (X).



(X) (VIII)

2. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 1, dans lequel l'étape de réaction (a) d'un dérivé de phénol (I) avec un dérivé de crotyle (II) se déroule dans un système de solvant basique choisi parmi les systèmes de solvants basiques suivants: un système de solvant basique

consistant en carbonate de potassium, carbonate de sodium, bicarbonate de potassium ou bicarbonate de sodium en tant que base et en un solvant polaire tel que l'acétone, le diméthylformamide ou un alcool inférieur en tant que solvant; un système de solvant basique consistant en éthoxyde de sodium, méthoxyde de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium ou lithium diisopropyl amine en tant que base et en un solvant sec tel que le tétrahydrofuranne, l'éthyl éther, le glyme, le diglyme, un alcane inférieur ou de l'éther de pétrole en tant que solvant; ou un système de solvant basique consistant en éthoxyde de sodium ou méthoxyde de sodium en tant que base et en un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou le méthanol en tant que solvant.

3. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la Revendication 1, dans lequel ledit réarrangement de Claisen est produit en chauffant le mélange réactionnel en présence d'un solvant tel que la diéthylaniline, la diméthylaniline, l'éthylène glycol, le propylène glycol ou l'acide trifluoroacétique, ou en l'absence de solvant.

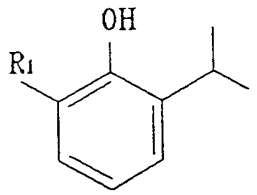
4. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 1, dans lequel la réaction d'oxydation d'un dérivé de phénol (IV) obtenu par réarrangement de Claisen est produite en présence d'un agent oxydant tel que l'ozone, le tétraoxyde d'osmium ou le permanganate de potassium dans un solvant tel que l'acide acétique, un mélange d'acide acétique et d'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol ou le chloroforme.

5. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 1, dans lequel

l'étape de réduction (d) du produit d'oxydation est réalisée au moyen d'une réduction de Wolff-Kishner, d'une réduction de Clemmensen ou d'une hydrogénation.

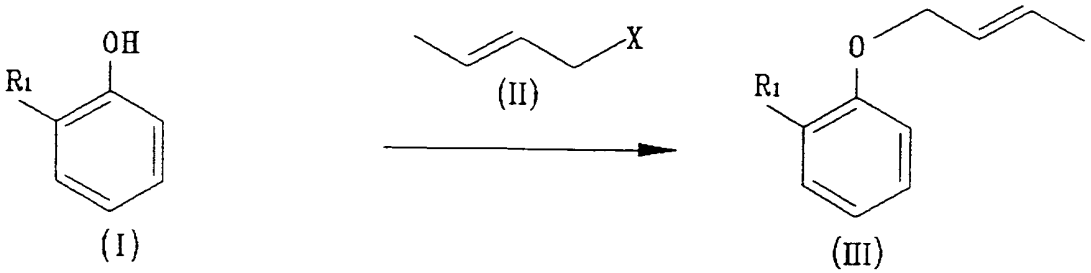
6. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon l'une des Revendications 1 à 5, dans lequel R1 est le groupe isopropyle.

7. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés de formule générale (VIII) ci-dessous, le procédé comprenant les étapes consistant en :



(VIII)

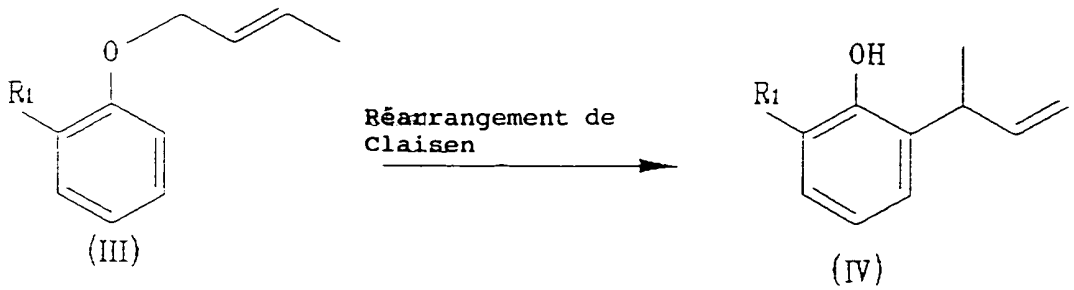
(a) production d'un phényl allyl éther de formule générale (III) ci-dessous en faisant réagir un dérivé de phénol de formule générale (I) ci-dessous avec un dérivé de crotyle de formule générale (II) ci-dessous



(I) (III)

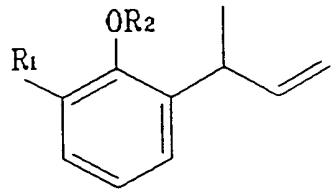
(dans cette formule réactionnelle, R1 est l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur en C1-C4, X est un chlorure, un bromure, un iodure, le groupe para-toluène sulfonyle ou le groupe méthane sulfonyle)

(b) production d'un dérivé de phénol de formule générale (IV) dans lequel le groupe allyle du phényl allyl éther (III) migre pour occuper la position ortho au moyen d'un réarrangement de Claisen.



(III) (IV)

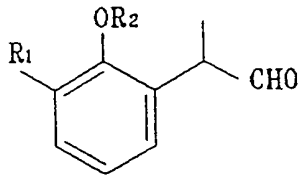
(e) production d'un dérivé de phényl éther de formule générale (V) ci-dessous en protégeant le groupe -OH du dérivé de phénol (IV) dans lequel le groupe allyle a migré dans la position ortho.



(V).

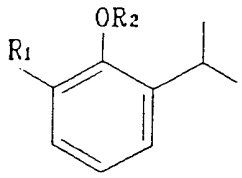
(dans cette formule, R2 est le radical méthyle, acétyle, benzyle, triméthylsilyle ou tert-butyldiméthylsilyle en tant que groupe protecteur du groupe -OH)

(f) production d'un aldéhyde répondant à la formule générale (VI) ci-dessous par oxydation du dérivé de phényl éther (V)



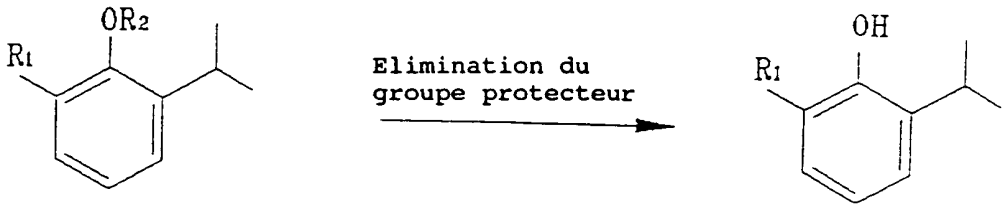
(VI)

(g) production d'un dérivé de phényl éther de formule générale (VII) ci-dessous ayant un groupe isopropyle en position ortho par réduction de l'aldéhyde (VI), et



(VII)

(h) production d'un dérivé de phénol ortho-isopropylé (VIII) par élimination du groupe protecteur du dérivé de phényl éther (VII).



(VII) (VIII)

8. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 7, dans lequel l'étape de réaction (a) d'un dérivé de phénol (I) et d'un dérivé de crotyle (II) est produite dans un système de solvant basique choisi parmi les systèmes de solvants basiques suivants: un système de solvant basique consistant en carbonate de potassium, carbonate de sodium, bicarbonate de potassium ou bicarbonate de sodium en tant que base et en un solvant polaire tel que l'acétone, le diméthylformamide ou un alcool inférieur en tant que solvant; un système de solvant

basique consistant en éthoxyde de sodium, méthoxyde de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium ou lithium diisopropyl amine en tant que base et en un solvant sec tel que le tétrahydrofuranne, l'éthyl éther, le glyme, le diglyme, un alcane inférieur ou de l'éther de pétrole en tant que solvant; ou un système de solvant basique consistant en éthoxyde de sodium ou méthoxyde de sodium en tant que base et en un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou le méthanol en tant que solvant.

9. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la Revendication 7, dans lequel ledit réarrangement de Claisen (b) est produit en chauffant le mélange réactionnel en présence d'un solvant tel que la diéthylaniline, la diméthylaniline, l'éthylène glycol, le propylène glycol ou l'acide trifluoroacétique, ou en l'absence de solvant.

10. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 7, dans lequel la réaction d'oxydation (f) d'un dérivé de phényl éther (V) obtenu par réarrangement de Claisen est produite en présence d'un agent oxydant tel que l'ozone, le tétraoxyde d'osmium ou le permanganate de potassium dans un solvant tel que l'acide acétique, un mélange d'acide acétique et d'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol ou le chloroforme.

11. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon la revendication 7, dans lequel l'étape de réduction (g) de l'aldéhyde (VI) est réalisée au moyen d'une réduction de Wolff-Kishner, d'une réduction de Clemmensen ou d'une hydrogénation.

12. Procédé de production de dérivés de phénol ortho-isopropylés selon l'une des Revendications 7 à

11, dans lequel R1 est le groupe isopropyle.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

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

2709751
N° d'enregistrement national

FA 499210
FR 9405913

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	DE-A-25 16 623 (ISF SOCIETÀ PER AZIONI TE TREZZANO SUL NAVIGLIO) * exemple 1 * ---	1,7	
A	TETRAHEDRON LETTERS no. 14 , 1974 , OXFORD GB pages 1321 - 1323 N PAWLOWSKI ET AL 'A NEW ROUTE TO 3a,8a-DIHYDROFURO(2,3-b)BENZOFURANS' * page 1321 - page 1322 * ---	1,7	
A	EP-A-0 058 906 (TAKASAGO PERFUMERY) * exemple 1 * ---	1,7	
A	US-A-3 950 236 (L MILLER ET AL) * exemple 9 * ---	1,7	
A	E MÜLLER 'METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE BD.VII/I SAUERSTOFFVERBINDUNGEN II;ALDEHYDE' 1954 , THIEME , STUTTGART, DE * page 491 - page 494 * -----	1,7	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
C07C C07D

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
13 Juillet 1994	Heywood, C

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

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

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)