

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 27.05.97.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.12.98 Bulletin 98/49.

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) : RHODIA CHIMIE — FR.

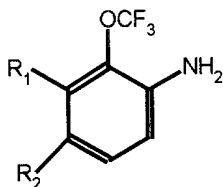
72) Inventeur(s) : DURY MICHEL.

73) Titulaire(s) :

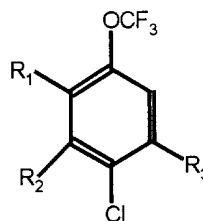
74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

54) NOUVEAU PROCÉDE DE PREPARATION DE 2-TRIFLUORO-METHOXY-ANILINE.

57) Cette invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule I



comprenant les étapes consistant à a) éventuellement faire réagir un composé de formule générale II:



avec un réactif de nitration
b) réduire le composé obtenu en a)
c) soumettre à une déhydrochloration du composé obtenu en b) pour obtenir le composé de formule I; et
d) séparer le composé obtenu à l'étape c) du mélange réactionnel.



L'invention concerne un procédé de préparation de composés aromatiques comportant un groupe 2-méthoxy amino-phényle, plus particulièrement la 2-trifluorométhoxy-aniline.

La trifluorométhoxy-2-aniline est un intermédiaire de la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques et agrochimiques.

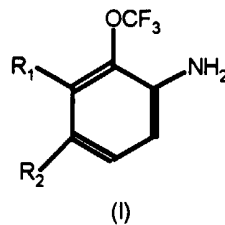
Différentes voies de synthèses ont été proposées.

On connaît ainsi plusieurs procédés mettant en oeuvre le 2-nitrotrifluorométhoxyphényle et consistant à réduire celui-ci par hydrogénation catalytique ou par SnCl_2 en milieu acide (ZHUR.OBSHCHEI.KHIM. (31) 1961, p. 915-924, (CA C55) 23408) ; J. Org. Chem. (29), 1964, p.1-11).

Un autre procédé décrit dans ZHUR.OBSHCHEI.KHIM. (31) 1961, p. 915-924 consiste à réduire sélectivement le 4-iodo-2-nitro-trifluorométhoxyphényle, obtenu à partir de la 2-nitro-trifluorométhoxy-aniline, pour obtenir la 4-iodo-trifluorométhoxy-aniline et à hydrogéner celle-ci sur Nickel de Ramey.

La présente invention fournit un nouveau procédé de préparation de composés aromatiques comportant un groupe 2-trifluorométhoxy amino-phényle à partir de composés aromatiques comportant un groupe 2-méthoxy amino-phényle.

Plus précisément, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule I



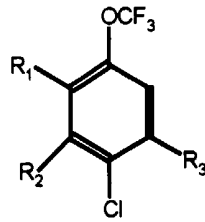
25

dans laquelle R_1 , et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C_1-C_8 ou R_1 et R_2 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés représentent un groupe aryle en C_6-C_{10} ;

30

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

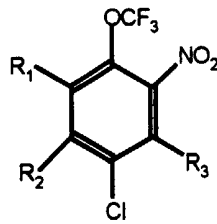
a) éventuellement faire réagir un composé de formule générale II :



(II)

5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent les valeurs ci-dessus ou R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1-C_6 et l'un au moins de R_2 et R_3 représente un atome de chlore, l'autre étant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1-C_6 ,

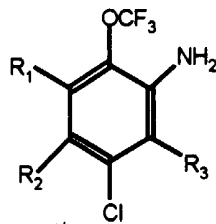
ou R_1 et R_2 pris ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés
10 représentent un noyau aryle en C_6-C_{10} , et R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C_1-C_6 ou un atome de chlore avec un réactif de nitration pour former un composé de formule III :



(III)

15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment

b) réduire le composé de formule III pour former le composé de formule IV :



(IV)

20

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment

- c) soumettre à une déhydrochloration le composé obtenu en b) pour obtenir le composé de formule I ; et
d) séparer le composé obtenu à l'étape c) du mélange réactionnel.

5 L'étape a) est réalisée avantageusement en faisant réagir le composé de formule générale II avec de l'acide nitrique en milieu acide sulfurique, dans un solvant protique, par exemple l'acide acétique ou un solvant aprotique avantageusement un solvant chloré, par exemple, le dichlorométhane ou sans solvant.

10 La température réactionnelle se situe dans la plage de 0 à 60°C, la réaction étant de préférence conduite entre 20 et 40°C.

A l'issue de l'étape a), on sépare le cas échéant les énantiomères de position obtenus pour isoler le composé 2-nitro trifluorométhoxy phényle.

15 L'étape b) est avantageusement une hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney dans un solvant tel qu'un alcool ou l'acide acétique.

20 En variante, la réduction de la fonction nitro en amino peut être réalisée selon une réaction de Béchamp en présence de Fe, en milieu acide chlorhydrique dans l'acide acétique ou dans l'eau, en tant que solvant.

Une autre variante consiste à réduire le composé de l'étape précédente par SnCl_2 en milieu acide chlorhydrique dans l'éthanol, en chauffant le milieu réactionnel au reflux pendant une durée allant de une à plusieurs heures.

25 L'étape c) peut être réalisée par hydrogénation du composé de l'étape b) en présence de nickel de Raney en utilisant comme solvant un alcool ou l'acide acétique.

Les étapes b) et c) peuvent être menées simultanément.

30 L'étape a) est optionnelle mais préférée, toute autre méthode d'obtention du composé de formule II étant acceptable.

Les produits de départ sont des composés connus pouvant être préparés de manière simple.

35 Par exemple, le 4-chlorotrifluorométhoxy-benzène peut par exemple être préparée à partir du p-chloro phénol comme décrit dans ZHUR.OBSHCHEI.KHIM. (31) 1961, p. 915-924, (CA C55) 23408) ; J. Org. Chem. (29), 1964, p.1-11.

Comme composés de formule II, on préfère ceux dans lesquels R₁, R₂ et R₃ représentent l'hydrogène ou R₂ et R₃ représentent le chlore, R₁ étant un atome d'hydrogène.

L'avantage dans ce dernier cas est la sélectivité de la réaction de l'étape a) et donc l'absence de nécessité de procéder à une étape ultérieure de séparation des isomères.

On décrira ci-après plus particulièrement la préparation de la 2-trifluorométhoxy-aniline à partir du 4-chloro-trifluorométhoxybenzène.

EXEMPLE

1. Synthèse du 2-amino-4-chloro trifluorométhoxybenzène

Dans un autoclave de 500 ml, on charge 10 g de nickel de Raney à 50 % d'humidité dans 170 ml de méthanol. Après avoir purgé l'autoclave par de l'hydrogène, la masse réactionnelle est chauffée à 50°C et la pression d'hydrogène est réglée sur 12-13 bar. 107,0 g de 2-nitro 4-chloro trifluorométhoxybenzène sont ensuite chargés en continu entre 1h30 et 2 heures sur la masse réactionnelle. Après l'addition du composé nitré, la masse réactionnelle est maintenue 30 minutes à 1 heure à 50°C. La masse réactionnelle de 2-amino-4-chloro trifluorométhoxybenzène ainsi formée est engagée directement à l'étape de déshydrochloration.

2. Synthèse du 2-amino trifluorométhoxybenzène

Dans le réacteur précédent contenant la masse réactionnelle brute, et sous 12-13 bar d'hydrogène, on introduit 68,5 g de soude caustique à 30,2 % en 15 minutes tout en portant la température de la masse réactionnelle de 50 à 70°C. La masse réactionnelle est ensuite maintenue à 70°C pendant six heures. Après ce laps de temps, la déshydrochloration est terminée et la masse réactionnelle est refroidie à température ambiante puis additionnée de 100 ml d'eau. Le catalyseur est ensuite filtré et le filtrat biphasique est ensuite chauffé jusqu'à 100°C afin d'éliminer le méthanol. Le culot de décantation est ensuite décanté pour conduire à 77,7 g de 2-amino trifluorométhoxybenzène brut titrant 96,9 % (rendement chimique : 96 %). Le

produit brut est ensuite distillé sous vide (64°C sous 20 torr) pour conduire au 2-amino trifluorométhoxybenzène de titre supérieur à 99 %.

5 Ce même mode opératoire peut être effectué sur le mélange 50/50 de 4-chloro-2-nitro trifluorométhoxybenzène et de 4-chloro-3-nitro trifluorométhoxybenzène. On obtient alors un mélange de 2-amino trifluorométhoxybenzène et de 3-amino trifluorométhoxybenzène. Ces deux anilines sont alors séparées par distillation sous vide (Ebullition respective sous $2,7 \cdot 10^3$ Pa (20 torr) : 64 et 89°C).

10

3. Synthèse du 4-chloro-2(-3) nitro trifluorométhoxybenzène

15 Sur un pied de 1640 g d'acide sulfurique à 96,8 % et de 680,4 g d'acide nitrique à 100 %, préalablement chauffé à 40°C, on charge en une heure 1207,0 g de 4-chloro trifluorométhoxybenzène. La masse réactionnelle est ensuite chauffée à 50°C puis maintenue à cette température pendant quatre heures. Après arrêt de l'agitation, la phase organique supérieure est décantée à 40°C, puis coulée sur 638,2 g de soude caustique à 18,2 %. Après de nouveau décantation, la phase organique est lavée par 250 ml d'eau. La

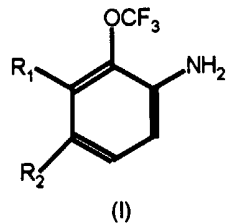
20 masse réactionnelle brute contient un mélange 50/50 de 4-chloro-2-nitro trifluorométhoxybenzène et de 4-chloro-3-nitro trifluorométhoxybenzène (poids: 1550 g - pureté en anilines : 91,8 %). Le rendement de nitration est de 96 %.

25

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule I

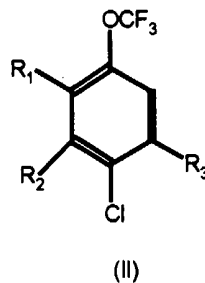
5



10 dans laquelle R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C_1-C_6 ou R_1 et R_2 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés représentent un groupe aryle en C_6-C_{10} ;

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

15 a) éventuellement faire réagir un composé de formule générale II :

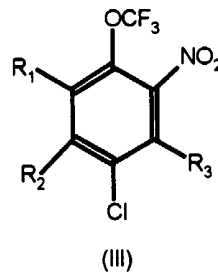


20

25 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus ou R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1-C_6 et l'un au moins de R_2 et R_3 représente un atome de chlore, l'autre étant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle en C_1-C_6 ,

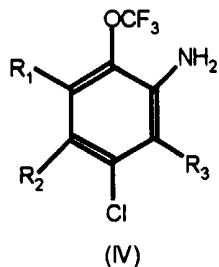
ou R_1 et R_2 pris ensemble avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés représentent un noyau aryle en C_6-C_{10} , et R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C_1-C_6 ou un atome de chlore avec un réactif de nitration pour former un composé de formule III :

5



10 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment

b) réduire le composé de formule III pour former le composé de formule IV :



15

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment

20 c) soumettre à une déhydrochloration du composé obtenu en b) pour obtenir le composé de formule I ; et

d) séparer le composé obtenu à l'étape c) du mélange réactionnel.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape

a) comprend la réaction du composé de formule générale II avec de l'acide nitrique en milieu acide sulfurique dans un solvant protique ou aprotique à une température comprise entre 0 et 50°C ou sans solvant.

25

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape

b) comprend une hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape c) est une hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on prépare la 2-trifluorométhoxy-aniline à partir du 4-chlorotrifluorométhoxy-benzène.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 543376
FR 9706483

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A,D	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 23, 1961 Columbus, Ohio, US; abstract no. 23408e, L.M. YAGUPOLSKII: "Synthesis of derivatives of phenyl trifluoromethyl ether." XP002056847 * abrégé * & ZHUR. OBSHCHEI KHIM, vol. 32, 1961, pages 915-924,	1-5
A,D	--- W.A. SHEPPARD: "alpha-Fluorinated ethers. I. Aryl fluoroalkyl ethers" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 29, no. 1, 1964, EASTON US, pages 1-11, XP002056846 * page 9 - page 10 *	1-5
A	--- EP 0 546 391 A (BAYER AG) * revendications * -----	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 février 1998		Sánchez García, J.M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <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 intermédiaire</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 1503 03.92 (P/M/C19)