

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 06843

(54) Procédé d'oxyacétylation catalysée par le palladium de l'acétate de phényle en acétoxyacétophé-
nones.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 69/157, 67/29.

(22) Date de dépôt..... 6 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA*, 7 avril 1980, n° 137 708.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 41 du 9-10-1981.

(71) Déposant : Société dite : SUNTECH, INC., résidant aux EUA.

(72) Invention de : Chao-Yang Hsu et James E. Lyons.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Armand Kohn,
5, av. Foch, 92380 Garches.

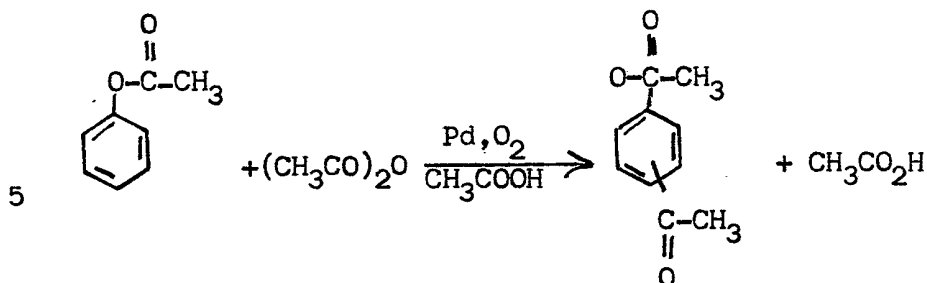
La présente invention concerne un procédé d'oxy-acétylation catalysée par le palladium de l'acétate de phényle en acétoxyacétophénones.

De façon générale, l'invention concerne la préparation de diverses acétoxyacétophénones et notamment la conversion de l'acétate de phényle en acétoxyacétophénones avec un catalyseur au palladium en présence d'oxygène, d'anhydride acétique et d'acide acétique à température élevée et sous pression élevée. La présence d'un acétate métallique ou d'un acide minéral en plus des matières précitées peut modifier la distribution des produits. Des acétoxyacétophénones sont employées dans des compositions pharmaceutiques. La préparation d'acétate de phényle est décrite dans le brevet U.S. n° 4 156 783.

On indique pages 934-935 de Preparative Organic Chemistry, publié par G. Hilgetag et A. Martini, John Wiley & Sons, 1972, que l'acétylation de composés aromatiques contenant des substituants donneurs d'électrons, comme c'est le cas de l'acétate de phényle, produit presque exclusivement les composés ortho et para. Il est donc surprenant que le procédé de l'invention favorise la production de l'isomère méta.

Selon Ebersson et coll., Acta Chemica Scandinavia B30 (1976) 361-364, l'acétoxylation de l'acétophénone avec du palladium divalent et du peroxydisulfate de potassium produit des dérivés de type acétoxy avec la distribution suivante des isomères : ortho 1%, méta 77 %, et para 22 %.

Comme indiqué, plus haut, le procédé de l'invention consiste à faire réagir l'acétate de phényle en présence d'acide acétique, d'anhydride acétique, d'oxygène et d'un catalyseur au palladium à température élevée et sous pression élevée pour produire des acétoxyacétophénones selon la réaction suivante :



La présence facultative d'un acétate métallique ou d'un acide minéral, en plus des matières précitées, modifie la distribution des produits et des isomères. Cette réaction produit des hydroxyacétophénone et des diacétates de phénylène, en plus des acétoxyacétophénone.

Les graphiques annexés illustrent l'effet de la concentration et de la nature de l'ion métallique sur la distribution des produits et des isomères. La figure 1 montre l'effet de diverses concentrations d'acétate de sodium sur la distribution des produits ; le graphique de gauche montre la distribution des acétoxyacétophénone dans le produit et le graphique de droite celle des diacétates de phénylène dans le produit. La figure 2 montre les effets de divers ions métalliques sur la distribution des produits et des isomères ; le graphique de gauche montre la distribution des acétoxyacétophénone dans le produit, tandis que le graphique de droite illustre celle des diacétates de phénylène.

Dans la présente description, on entend par "oxyacétylation", l'addition, catalysée par le palladium, du radical acétyle, $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})\cdot$, à l'acétate de phényle en présence d'oxygène, dans les conditions dans lesquelles il ne se produit pas d'acétylation en l'absence d'oxygène.

Il est approprié de mettre en pratique le procédé de l'invention à une température d'oxyacétylation, c'est-à-dire à une température favorisant la formation d'acétoxyacétophénone. On préfère des températures élevées d'environ

125°C à environ 250°C et mieux d'environ 150°C à environ 200°C. On applique également une pression d'oxyacétylation. Des pressions réactionnelles d'au plus environ 103 bars manométriques sont préférées. La durée de la réaction varie dans une gamme étendue selon notamment les conditions opératoires, telles que par exemple les concentrations relatives des matières, les températures et les pressions utilisées. On peut également opérer en continu.

Il est souhaitable de faire réagir l'acétate de phényle en présence d'acide acétique et d'anhydride acétique. Il est souhaitable que l'anhydride acétique soit présent à raison d'environ 0,1 à environ 3 parties en poids et mieux de 0,3 à 1,5 partie en poids par partie en poids d'acétate de phényle utilisée. Le rapport molaire du catalyseur au palladium à l'acétate de phényle que l'on utilise est compris dans la gamme d'environ 0,0001 à environ 1 et mieux de 0,001 à 0,5.

Dans le procédé d'oxyacétylation de l'invention on emploie de l'oxygène. La quantité d'oxygène est celle qui provoque une oxyacétylation, c'est-à-dire la formation d'acétoxyacétophénones et d'autres composés, la formation des acétoxyacétophénones étant favorisée. Généralement, l'oxygène utilisé peut être contenu dans un gaz inerte, tel que l'azote, et sa concentration dans le mélange peut être élevée. Par exemple, comme indiqué dans les exemples, on a utilisé de façon efficace un mélange gazeux (air synthétique) contenant 21% d'oxygène et 79% d'azote.

Le catalyseur au palladium est de façon souhaitable constitué d'alumine palladiée. On peut utiliser d'autres catalyseurs au palladium, par exemple l'acétate de palladium et du palladium fixé à d'autres supports, tels que par exemple charbon et silice, pour obtenir un mélange réactif.

Comme signalé plus haut, la présence éventuelle d'un acétate métallique ou d'un acide minéral peut modifier

la distribution des produits. Parmi les acétates métalliques, on préfère ceux des métaux du groupe IA, c'est-à-dire de lithium, sodium, potassium, rubidium et césium. Lorsqu'on incorpore un acétate de métal du groupe IA au
5 mélange réactionnel, la distribution des isomères se déplace d'une proportion prédominante d'ortho-acétoxyacétophénone à une proportion prépondérante de méta-acétoxyacétophénone. Ce phénomène est illustré graphiquement par la figure 2. Il est souhaitable que l'acétate métallique
10 soit présent en une quantité égale à 1 à 200 fois celle du catalyseur.

On peut citer comme exemples d'acides minéraux, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et similaires. Comme le montrent les exemples, lorsqu'on
15 ajoute de l'acide nitrique au mélange réactionnel (en l'absence d'acétate métallique), le produit obtenu est principalement constitué d'ortho-acétoxyacétophénone. Il est souhaitable que l'acide minéral soit présent à raison d'environ 0,5 à 5 mol par mol de catalyseur.

20 De façon générale, le procédé de l'invention transforme l'acétate de phényle en une quantité importante d'acétoxyacétophénones et d'hydroxyacétophénones. La distribution des isomères de l'acétoxyacétophénone et de l'hydroxyacétophénone peut varier beaucoup selon notamment la
25 concentration et la nature de l'acétate métallique ou de l'acide minéral utilisés. Le produit contient également diverses petites quantités de diacétate de phénylène, de pyrocatechol, d'hydroquinone, de résorcinol et de phénol.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent
30 divers modes de réalisation de l'invention.

EXEMPLES

Voici un mode opératoire du procédé d'oxyacétylation de l'acétate de phényle suivant l'invention. Dans un autoclave à agitation en acier inoxydable, on introduit
35 4 192 mmol d'acide acétique, 508 mmol d'anhydride acétique,

946 mmol d'acétate de phényle et de l'alumine palladiée à 5 % (4,7 mmol de palladium). On chauffe le mélange réactionnel à 175°C sous azote (34,5 bars manométriques) puis on fait passer à travers le mélange de l'air synthétique (21% d'oxygène et 79% d'azote) pendant une heure à un débit de 1 l/min (sous 34,5 bars manométriques). On opère sans acétate métallique. L'analyse quantitative est effectuée par chromatographie gazeuse d'un échantillon du mélange réactionnel, après séparation du catalyseur. Les résultats analytiques figurent dans le tableau I.

TABLEAU I
Rendement et distribution des isomères

Produit*	Rendement		Isomères (%)		
	mmol	%	Ortho	Méta	Para
15 $C_6H_4(OAc)_2$	9,9	10	35,9	29,2	34,9
$C_6H_4(OAc)(Ac)$	59,8	60	81,8	15,3	2,9
$C_6H_4(OH)(Ac)$	16,3	16	298		
20 $C_6H_4(OH)_2$	13,5	14	1,2	17,6	81,2

* Ac désigne $CH_3-C(=O)-$

Les résultats du tableau I montrent qu'environ 60% du produit sont constitués d'acétoxyacétophénone avec une sélectivité d'environ 82% en l'isomère ortho.

Plusieurs essais, pour déterminer l'effet de la nature et de la quantité de l'acétate métallique, sont effectués de la façon suivante. On introduit dans un autoclave de 300 ml, monté sur un chariot d'agitation, 1 040 mmol d'acide acétique, 127 mmol d'anhydride acétique, 235 mmol d'acétate de phényle, de l'alumine palladiée à 5% (1,175 mmol de palladium) et diverses quantités de différents acétates métalliques. L'air synthétique, employé, contient 21% d'oxygène et 79% d'azote sous une pression manométrique de 20,7 bars à 175°C. Les résultats sont il-

6

lustrés par les figures 1 et 2 ; ceux de la figure 1 ont été obtenus avec diverses concentrations (indiquées sur le graphique) d'acétate de sodium. Le graphique de la figure 2 a été obtenu avec 100 mmol de divers acétates métalliques.

Les courbes (graphique de gauche) de la figure 1 montrent que, lorsque la concentration de l'acétate métallique (acétate de sodium) s'accroît, la distribution des isomères d'acétylation se déplace d'une concentration prédominante en ortho-acétoxyacétophénone vers une concentration prédominante en méta-acétoxyacétophénone. Cependant, comme le montre le graphique de droite, on n'observe pas un tel déplacement des proportions dans le cas des isomères d'acétoxylation. Egalement, la figure 1 montre le pourcentage d'acétylation, c'est-à-dire la quantité de produits d'acétylation formés, divisée par la quantité totale des produits d'acétylation et des produits d'acétoxylation ($\times 100$) qu'on observe dans les conditions décrites. La courbe des pourcentages d'acétylation montre qu'au moins environ 84% du produit formé proviennent de l'acétylation.

Les courbes (graphique de gauche) de la figure 2 montrent que, si le numéro atomique de l'ion métallique s'élève, la distribution des isomères d'acétylation se déplace d'une proportion prédominante de l'ortho-acétoxyacétophénone à une proportion prédominante de la méta-acétoxyacétophénone. La distribution des isomères d'acétoxylation se déplace d'une distribution à prédominance de l'isomère ortho, vers une distribution à prédominance de l'isomère para comme le montrent les courbes (graphique de droite) de la figure 2. Celle-ci montre également le pourcentage d'acétylation dans les conditions décrites. La courbe du pourcentage d'acétylation montre qu'au moins environ 65% du produit formé résultent de l'acétylation.

Le tableau II montre les rendements et les distributions des isomères que l'on obtient lorsqu'on utilise

100 mmol d'acétate de potassium avec le mode opératoire et les matières précédemment décrits dans l'expérience avec l'autoclave monté sur un chariot d'agitation.

TABLEAU II

5 Effet de l'acétate métallique sur les rendements et la distribution des isomères

Produit*	Rendement		Isomères (%)		
	mmol	%	Ortho	Méta	Para
$C_6H_4(OAc)_2$	1,2	9,5	23,0	29,6	47,4
10 $C_6H_4(OAc)(Ac)$	8,9	70,6	19,7	76,0	4,3
$C_6H_4(OH)(Ac)$	2,5	19,8	299	-	-
$C_6H_4(OH)_2$	traces	-	-	-	-

15 *Ac signifie $CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

Lorsqu'on supprime les acétates métalliques et qu'on utilise de l'acide nitrique dans un rapport de 1/1 avec le catalyseur au palladium (et dans les conditions
20 décrites pour l'expérience avec l'autoclave monté sur un chariot d'agitation) on obtient les distributions des isomères qui figurent dans le tableau III.

TABLEAU III

25 Effet de l'acide sur les rendements et la distribution des isomères

Produit*	Rendement		Isomères (%)		
	mmol	%	Ortho	Méta	Para
$C_6H_4(OAc)_2$	1,4	13,3	37	21	42
$C_6H_4(OAc)(Ac)$	6,7	64,0	94	6	traces
30 $C_6H_4(OH)(Ac)$	1,0	9,4	100	-	-
$C_6H_4(OH)_2$	traces	-	-	-	-
C_6H_5OH	1,4	13,3	-	-	-

*Ac signifie $CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

On peut séparer les acétoxyacétophénones, les diacétates de phénylène et les autres produits du mélange réactionnel et les séparer les uns des autres selon des procédés connus. Egalement, peut-on séparer les uns des autres les isomères des différents produits selon des procédés connus par exemple par combinaison d'une distillation et d'une cristallisation.

Revendications

1. Procédé pour l'oxyacétylation de l'acétate de phényle, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir l'acétate de phényle avec une quantité oxyacétylante d'oxygène à des températures et des pressions élevées en présence d'acide acétique, d'anhydride acétique et d'un catalyseur au palladium.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, de plus, un acétate métallique est présent.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le milieu réactionnel contient également un acide minéral.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le métal de l'acétate métallique appartient au groupe IA.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la température est comprise entre environ 125°C et environ 250°C.

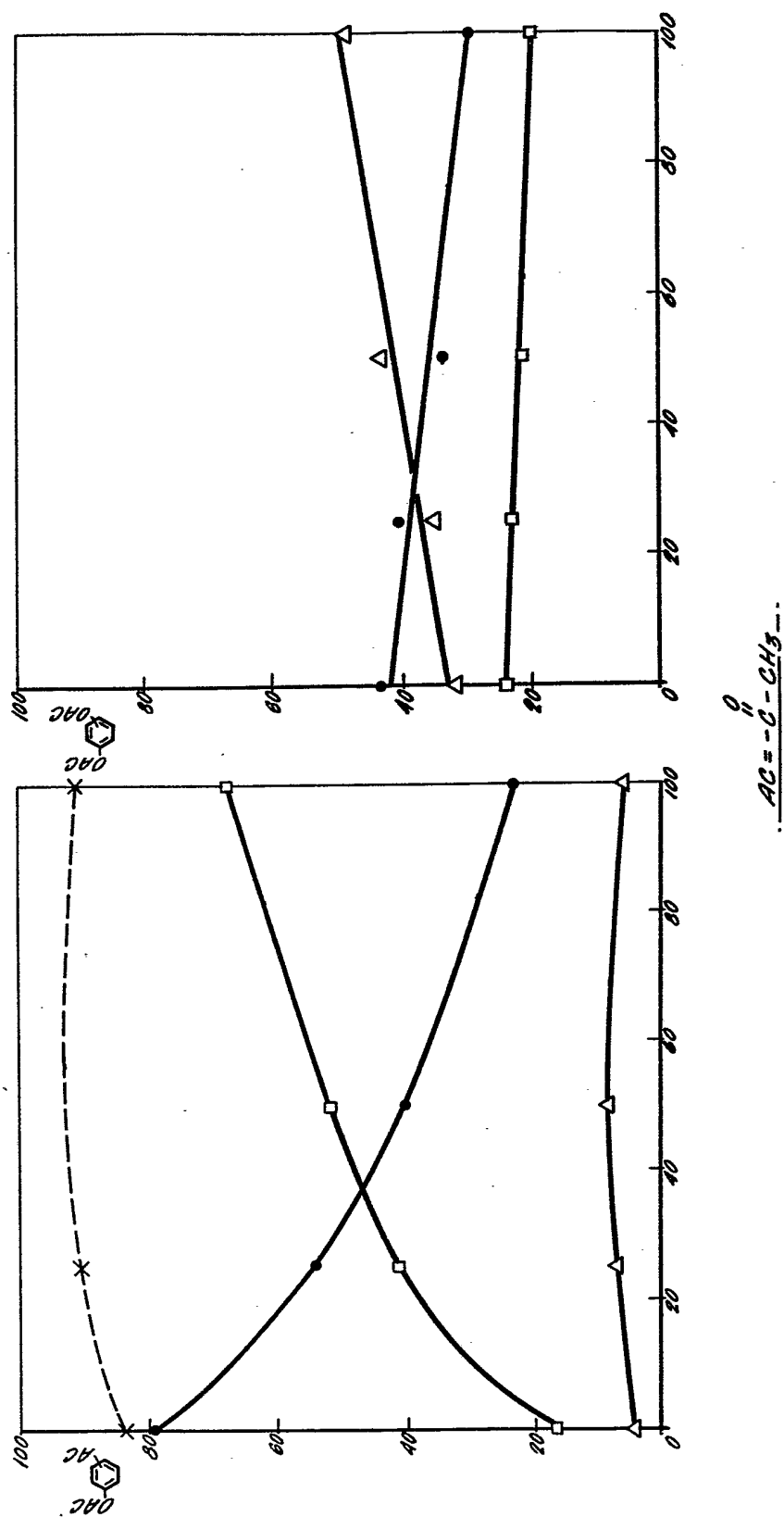
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la quantité d'anhydride acétique présente est comprise entre environ 0,1 et environ trois fois le poids de l'acétate de phényle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le rapport molaire du catalyseur au palladium à l'acétate de phényle est compris entre environ 0,0001 et environ 1.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la quantité d'anhydride acétique présent est comprise entre environ 0,1 et environ 3 fois le poids de l'acétate de phényle, et le rapport du catalyseur au palladium à l'acétate de phényle est compris entre environ 0,0001 et environ 1, la température étant d'environ 125°C à environ 250°C et les produits principaux étant constitués d'acétoxyacétophénones et d'hydroxyacétophénones.

1/2

Fig. 1.



2/2

Fig. 2.

