



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 C 33/24
C 07 C 103/82

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

618 154

21 Numéro de la demande: 467/77

22 Date de dépôt: 14.01.1977

30 Priorité(s): 14.01.1976 FR 76 00775

24 Brevet délivré le: 15.07.1980

45 Fascicule du brevet
publié le: 15.07.1980

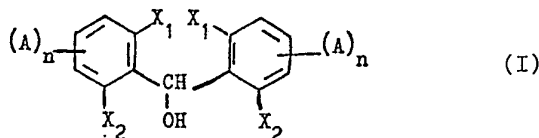
73 Titulaire(s):
Science Union et Cie, Société Française de
Recherche Médicale, Suresnes/Seine (FR)

72 Inventeur(s):
Michel Vincent, Bagneux (FR)

74 Mandataire:
A. Braun, Basel

54 Procédé d'obtention de benzhydrols substitués.

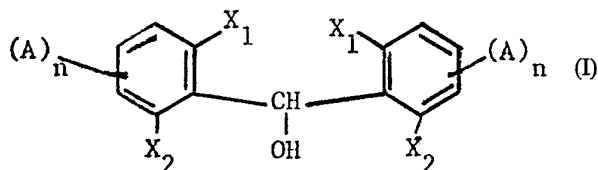
57 Les benzhydrols de formule:



sont préparés en une seule étape et avec de bons rendements, au contraire des méthodes utilisées précédemment, par condensation d'un dérivé magnésien $(A)_n$, $2-X^1$, $6-X^2$ - C_6H_2 -Mg-Hal avec un formiate d'alcoyle inférieur. X^1 et X^2 représentent l'hydrogène ou un alcoyle, alcoxy ou alcoylthio inférieur, A représente le fluor, un alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et n a l'une des valeurs 0, 1, 2 et 3. Le 2,6,2',6'-tétraméthyl benzhydrol ainsi obtenu peut être utilisé pour préparer le dl-3-[(2,6,2',6'-tétraméthyl diphényl) acétamido] 2-hydroxy 1-terbutylamino propane; à cette fin, on transforme le benzhydrol en diphénylchlorométhane, à l'aide d'un agent chlorant, on condense ensuite avec le cyanure d'argent, on hydrolyse le nitrile en acide (2,6,2',6'-tétraméthyl diphényl) acétique en milieu alcalin et on condense ce dernier ou l'un de ses dérivés fonctionnels avec le 3-terbutylamino 2-hydroxy 1-amino-propane.

REVENDEICATIONS

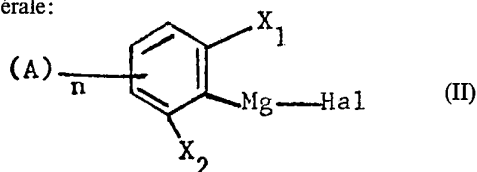
1. Procédé d'obtention des benzhydrols de formule générale:



dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ou un radical alcoylthio inférieur,

A représente un atome de fluor, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle ou un radical trifluorométhoxy,

et n est un nombre entier variant de 0 à 3, caractérisé en ce que l'on condense un halogénure d'arylmagnésium de formule générale:



dans laquelle les substituants X_1 , X_2 , A et n sont définis comme précédemment,

et Hal représente du chlore, du brome ou de l'iode, avec un formiate d'alcoyle inférieur de formule générale:



dans laquelle R est un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, pour obtenir le benzhydrol de formule générale I.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le dérivé magnésien est en solution dans un solvant oxygéné.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le dérivé magnésien est un chlorure ou un bromure.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le formiate d'alcoyle inférieur de formule générale III est le formiate de méthyle ou le formiate d'éthyle.

5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la condensation entre le magnésien et le formiate d'alcoyle inférieur est effectuée dans le milieu de formation du magnésien.

6. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la condensation est effectuée à une température comprise entre 30 et 100° et pendant une durée comprise entre 1 et 6 h.

7. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la condensation est effectuée en utilisant au moins deux moles de magnésien pour une mole de formiate d'alcoyle inférieur.

8. Utilisation du 2,6,2',6'-tétraméthylbenzhydrol obtenu par le procédé selon la revendication 1 pour la préparation du *d,l*-3-[(2,6,2',6'-tétraméthyl-diphényl)acétamido] 2-hydroxy 1-terbutylaminopropane, caractérisée en ce qu'on soumet ledit composé à l'action d'un agent chlorant pour former le diphényl-chlorométhane correspondant, on condense celui-ci avec le cyanure d'argent, on hydrolyse le (2,6,2',6' tétraméthyl-diphényl)-acétonitrile obtenu en acide (2,6,2',6' tétraméthyl-diphényl)acétique en milieu alcalin et on condense ce dernier ou un de ses dérivés fonctionnels avec le 3-terbutylamino 2-hydroxy 1-aminopropane.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé d'obtention de benzhydrols substitués. Elle a plus particulièrement pour objet un nouveau procédé d'obtention de benzhydrols substitués sur l'un ou l'autre des noyaux benzéniques.

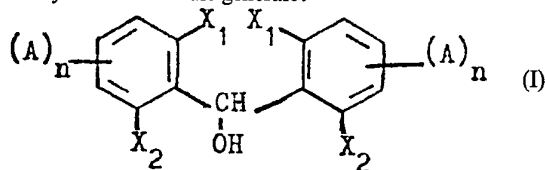
Il se trouve que l'obtention, soit de benzophénones substituées, soit des benzhydrols substitués est difficile ou s'effectue avec un rendement faible lorsque les substituants portés par les cycles benzéniques sont volumineux ou nombreux. L'encombrement stérique ou la moindre réactivité de la molécule rend l'une ou l'autre étape difficile. C'est ainsi que la réaction de Friedel-Crafts ne peut s'appliquer à des hydroxybenzophénones substituées en une ou plusieurs des positions 2, 2', 6 ou 6'. En outre, dans une telle réaction de condensation, la présence de substituants méthoxylés limite les possibilités de cette méthode par suite de la formation de mélanges de dérivés partiellement diméthoxylés, de xanthones et de pepsides, ainsi que décrit par Afzal («J. Chem. Soc.» 1969 (c) 1721).

De même, la réaction photochimique de Fries, appliquée à des benzoates de phényle très substitués, fournit un rendement très faible en benzophénone ou s'accompagne d'un retournement d'un des noyaux phényle au cours du réarrangement.

De ce fait, la synthèse des diarylacétonitriles ou des acides diarylacétiques s'est souvent effectuée en ayant recours à des voies détournées, plus longues ou plus complexes, comme, par exemple, la condensation des composés aromatiques avec le tétrachloro-éthane, selon la méthode de Friedel-Crafts. Le dérivé trichloré ainsi formé s'hydrolyse difficilement en acide.

Pour toutes ces raisons, l'obtention aisée de benzhydrols substitués constituait une nécessité industrielle et posait un problème qui n'avait pas été résolu d'une manière pratique et satisfaisante jusqu'à présent.

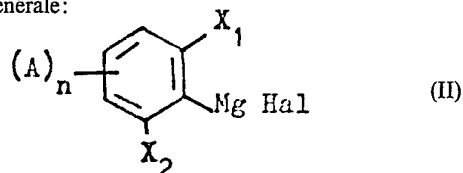
La présente invention a pour objet un procédé d'obtention des benzhydrols de formule générale:



dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ou un radical alcoylthio inférieur,

A représente un atome de fluor, un alcoyle inférieur, un alcoxy inférieur, un radical trifluorométhyle ou un radical trifluorométhoxy,

et n est un nombre entier variant de 0 à 3, caractérisé en ce que l'on condense un halogénure d'arylmagnésium de formule générale:



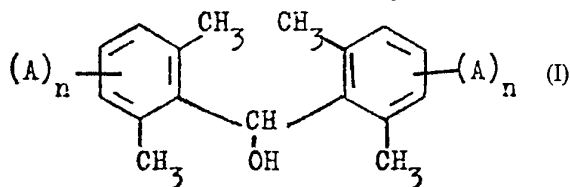
dans laquelle les substituants X_1 , X_2 , A et n sont définis comme ci-dessus,

et Hal représente du chlore, du brome ou de l'iode, avec un formiate d'alcoyle inférieur de formule générale:

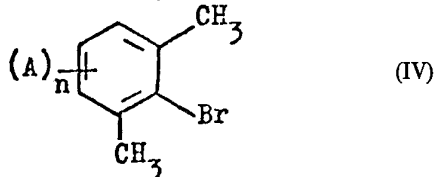


R étant un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, pour obtenir le benzhydrol désiré de formule générale I.

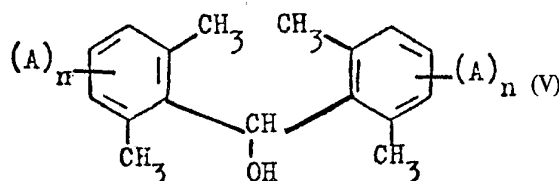
L'invention a notamment pour objet l'obtention de tétraméthylbenzhydrols conformes à la formule générale:



dans laquelle A et n sont définis comme précédemment. A cette fin, on forme tout d'abord un magnésien d'un 1-bromo-2,6-diméthylbenzène de formule générale:



dans laquelle A et n sont définis comme précédemment, dans un éther aliphatique linéaire ou un éther cyclique ou un mélange de ces solvants puis, selon l'invention, on condense le bromure de xylmagnésium ainsi préparé avec le formiate d'éthyle pour obtenir un tétraméthylbenzhydrol de formule générale:



dans laquelle les substituants A et n gardent les significations antérieures.

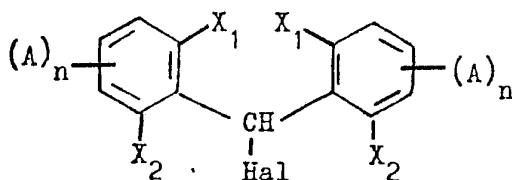
Ce procédé présente donc le grand avantage de pouvoir être exécuté en une seule étape. Les modes d'exécution préférés sont les suivants:

- le dérivé magnésien est formé à partir d'un dérivé halogéné dans un solvant oxygéné comme, par exemple, un éther aliphatique linéaire, un éther cyclique, un dialcoylsulfoxyde, ou un alcoyl-phosphoramidate;
- le dérivé magnésien est de préférence un chlorure ou un bromure;
- le formiate d'alcoyle inférieur est de préférence le formiate de méthyle ou le formiate d'éthyle;
- la condensation est effectuée à une température comprise entre 30 et 100° et de préférence entre 35 et 70°;
- la condensation est effectuée en utilisant 2 moles de magnésien par mole de formiate d'alcoyle inférieur;
- la condensation est effectuée en un laps de temps compris entre 1 et 6 h, de préférence 2 à 4 h.

Les benzhydrols de formule générale I peuvent ensuite être condensés avec la chlorhydrine du glycérol pour former un éther de benzhydryle dont le cycle oxirane est ensuite ouvert par chauffage avec une amine primaire ou secondaire, selon le procédé décrit dans le brevet français N° 2161011.

Les benzhydrols de formule générale I peuvent également être transformés en esters alcoyl- ou arylsulfoniques par action d'un chlorure d'acide alcoylsulfonique comme, par exemple, le chlorure d'acide méthanesulfonique ou le chlorure d'acide butanesulfonique; ou, par action d'un chlorure d'acide arylsulfonique, comme l'acide benzenesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique ou un acide naphthalènesulfonique.

Ils peuvent également être transformés en dérivés halogénés par action d'un agent de chloration ou de bromation comme, par exemple, un acide halohydrique sec, un halogénure de phosphore, un halogénoalcoylamide, un halogénobenzamide ou l'oxychlorure de phosphore pour former un diarylhalogéno-méthane de formule générale:



Ceux-ci peuvent ensuite être convertis en nitriles, puis hydrolysés en acide diarylacétique, ainsi qu'il a été montré dans la demande de brevet français publiée sous le N° 2221144 au nom de la titulaire.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1:

2,6-2',6'-tétraméthylbenzhydrol

Dans un ballon à quatre tubulures pourvu d'une arrivée d'azote et d'une agitation mécanique, on introduit 50 g de magnésium en tournures et 250 ml d'un mélange à volumes égaux d'éther et de tétrahydrofuran, puis 4 g de 2,6-diméthyl 1-bromobenzène et un petit cristal d'iode. On chauffe à l'endroit de l'admission pour assurer le démarrage de la réaction, puis on coule goutte à goutte 366 g de 2,6-diméthyl 1-bromobenzène en solution dans 500 ml du mélange éther/tétrahydrofuran, de manière à maintenir un reflux du solvant. La coulée demande au moins 2 h 30 et le reflux est ensuite maintenu pendant 1 h 30.

On ajoute ultérieurement au mélange gris-noir une solution de 74 g de formiate d'éthyle dans 250 ml du mélange éther/tétrahydrofuran, tout en maintenant le reflux. L'addition dure 1 h 30 environ. On maintient ensuite le chauffage au reflux pendant 1 h 30. On laisse revenir à température ambiante le mélange réactionnel que l'on coule dans un mélange de glace pilée et d'acide sulfurique concentré. Après agitation pendant 1 h, on ajoute 500 ml d'éther. On décante la phase étherée. La phase aqueuse est épuisée à deux reprises par de l'éther. L'ensemble des phases étherées est lavé à l'eau, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres.

La solution étherée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu microcristallin de couleur crème pesant 230 g. On reprend le résidu avec 750 ml de cyclohexane bouillant. Le 2,6-2',6' tétraméthylbenzhydrol précipite par refroidissement. On maintient 1 h en glacière, puis sépare les cristaux par filtration. On les lave avec un peu de cyclohexane glacé, puis les sèche sous vide phosphorique.

Le rendement final est de 205,3 g, soit 85% de la théorie. Le 2,6-2',6'-tétraméthylbenzhydrol fond à 132°, puis à 139-140°. Titre en hydroxyle par acétylation phosphorique: 100,0-100,4%. Le 2,6-diméthyl 1-bromobenzène est obtenu à partir de l'orthoxyldine par diazotation, puis décomposition du sel de diazonium par le bromure cuivreux.

De la même manière, au départ de 1-bromo ou de 1-chloro-mesitylène, on obtient le (2,4,6-2',4',6'-hexaméthyl)benzhydrol.

Au départ de 2-bromo 5-méthoxy 1,3-diméthylbenzène, obtenu lui-même à partir du 2-amino 5-méthoxy 1,3-diméthylbenzène (Bamberger, «Ber. 36» 2039), on obtient le 2,6-2',6'-tétraméthyl 5-5'-diméthoxybenzhydrol.

Exemple 2:

dl-3-[(2,6,2',6'-tétraméthyl)diphényl]acétamido] 2-hydroxy 1-terbutylaminopropane

Stade A: Conversion en dérivé chloré.

On charge dans un réacteur 1000 g de 2,6-2',6'-tétraméthylbenzhydrol et 11,05 l de benzène. On fait passer dans cette suspension un courant de gaz chlorhydrique jusqu'à saturation, sans que la température du milieu dépasse 30°. Après saturation, on laisse décanter la solution légèrement rosée ainsi formée. On sépare l'eau qui s'est formée et la solution benzénique est évaporée sous pression réduite.

Le résidu sec est séché sous vide. Il pèse 1045 g, soit 97% de la théorie. Le 2,6-2',6'-tétraméthylidiphénylchlorométhane fond à 93°C.

Stade B:

Préparation du α -[(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl]acétonitrile.

On met en suspension dans 40 ml d'acétonitrile, 2,85 g de cyanure d'argent et 3,9 g de (2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl)-chlorométhane et porte le mélange réactionnel au reflux sous agitation pendant 12 h. Après refroidissement à la température ordinaire, on filtre le précipité de chlorure d'argent que l'on rince à l'acétonitrile à plusieurs reprises. Les filtrats réunis sont concentrés à sec. Le résidu de α -[(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl]-acétonitrile est recristallisé dans 25 ml de cyclohexane. On obtient ainsi 2,8 g de produit pur fondant à 128°. Le rendement est de 72%.

Stade C:

Préparation de l'acide α -[(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl]-acétique.

On prépare une suspension de 12,5 g de α -(tétraméthyl-diphényl)acétonitrile préparé au stade A dans un mélange de 120 ml de diéthylèneglycol et 120 ml d'une solution aqueuse de potasse à 50%. On porte le mélange au reflux jusqu'à cessation du dégagement d'ammoniac. Le mélange refroidi est filtré, amené à 1500 ml par addition d'eau, puis acidifié franchement par de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide α -(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl)acétique précipite. On le remet en solution dans 250 ml d'éther, on filtre un léger insoluble et concentre à sec. On recueille ainsi l'acide α -(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl)-acétique avec un rendement de 82%. Le produit pur fond à 179-180°.

Stade E:

d ϵ -3-[(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl]acétamido] 1-terbutyl-amino 2-hydroxypropane.

On met 6,7 g d'acide α -(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl)acétique obtenu au stade B en suspension dans 60 ml de benzène, puis ajoute sous agitation à la température ordinaire une solution de 6 g de chlorure de thionyle dans 20 ml de benzène. On porte ensuite le mélange réactionnel au reflux jusqu'à cessation de dégagement d'acide chlorhydrique.

On évapore ensuite sous vide l'excès de chlorure de thionyle et le benzène. On isole ainsi 7,1 g d'un résidu cristallin constitué par le chlorure de l'acide α -(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl)acétique. On l'utilise sans autre purification pour l'étape suivante du procédé.

Le chlore d'acide brut est dissous dans 25 ml d'éther. On ajoute ensuite à cette solution sous agitation, et tout en maintenant la température du milieu à 0°, une solution de 1,84 g de 3-terbutylamino 2-hydroxy 1-aminopropane dans 100 ml d'éther et 1,4 g de triéthylamine. On laisse alors revenir à température ordinaire et maintient l'agitation pendant 12 h. Au bout de ce temps, on ajoute 60 ml de soude 2 N sous agitation. Après 30 mn de contact, on décante la phase étherée, on la lave à l'eau, la sèche, la filtre et la distille à sec.

On recueille 5,7 g de 3-[(2,6-2',6' tétraméthyl)diphényl]-acétamido] 1-terbutylamino 2-hydroxypropane. On le recristallise dans un mélange cyclohexane/benzène. Le produit pur, obtenu avec un rendement de 41% par rapport à l'acide tétraméthyl-diphénylacétique mis en œuvre, fond à 163-164°.