

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 552 425

②① N° d'enregistrement national :

83 15071

⑤① Int Cl⁴ : C 07 C 45/29, 49/603.

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 22 septembre 1983.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 13 du 29 mars 1985.

⑥③ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE, Société ano-
nyme. — FR.

⑦② Inventeur(s) : Michel Costantini, Léon Krumenacker et
Françoise Igersheim.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

⑤④ Procédé de préparation de l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

⑤⑦ Procédé de préparation de l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cy-
clohexadiène-2,5 one par oxydation du triméthyl-2,4,6 phénol
au moyen d'un dérivé du manganèse de valence supérieure à 2
en milieu acide aqueux.

FR 2 552 425 - A1

D

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one qui constitue un intermédiaire pour la synthèse de la triméthylhydroquinone (TMHQ) qui est elle-même un précurseur de la vitamine E.

5 Il est connu de préparer l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par oxydation du triméthyl-2,4,6 phénol au moyen par exemple d'un peracide ou d'oxygène moléculaire en milieu basique. Cependant l'oxydation à l'air sous une pression voisine de 100 bars présente des difficultés de réalisation technique liées
10 à des problèmes importants de sécurité.

L'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one peut être transformée en triméthylhydroquinone dans les conditions décrites dans le brevet français 73 33374 publié sous le numéro 2 200 225 c'est-à-dire par chauffage à une température d'au moins
15 100°C dans un milieu liquide non acide tel que le méthanol en milieu aqueux.

Il est connu également d'après le brevet français 70 23875 publié sous le numéro 2 051 407 de préparer la triméthylhydroquinone par sulfonation du triméthyl-2,3,6 phénol, oxydation de l'acide
20 triméthyl-2,3,6 phénolsulfonique-4 formé puis réduction immédiate de la triméthylquinone résultante.

La sulfonation est généralement effectuée au moyen d'acide sulfurique concentré à une température inférieure ou égale à 60°C. L'oxydation est réalisée au moyen d'un agent oxydant choisi parmi
25 l'acide chromique, le bioxyde de manganèse ou le sulfate manganique à une température inférieure ou égale à la température d'ébullition du mélange réactionnel. La réduction est, de préférence, réalisée au moyen de dithionite de sodium.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet
30 de la présente invention, que l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one pouvait être obtenue par oxydation du triméthyl-2,4,6 phénol au moyen d'un dérivé du manganèse de valence supérieure à 2 en milieu acide.

Comme dérivés du manganèse de valence supérieure à 2 peuvent être cités le bioxyde de manganèse, le permanganate de potassium ou le sulfate manganique ou leurs mélanges. Il est particulièrement avantageux d'utiliser le bioxyde de manganèse comme agent
5 d'oxydation.

Généralement, la réaction d'oxydation est réalisée en présence d'un acide fort tel que l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou les acides sulfoniques (acide méthanesulfonique, acide p.toluène-sulfonique).

10 Le procédé selon l'invention peut être mis en oeuvre en ajoutant le dérivé du manganèse au triméthyl-2,4,6 phénol en suspension en milieu acide aqueux ou en solution dans un solvant organique en contact avec le milieu acide aqueux. Le dérivé du manganèse peut être ajouté sous forme solide ou sous forme d'une suspension ou d'une solu-
15 tion aqueuse.

Le procédé peut aussi être mis en oeuvre en ajoutant le triméthyl-2,4,6 phénol éventuellement en solution dans un solvant organique à une suspension ou une solution du dérivé du manganèse en milieu acide aqueux contenant éventuellement un solvant organique.

20 Lorsque le procédé est mis en oeuvre en présence d'un solvant organique, celui-ci est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques (benzène), les hydrocarbures aliphatiques (hexane) ou cycloaliphatiques (cyclohexane), les éthers (diisopropyléther), les esters (acétate d'éthyle), les solvants chlorés (tétrachlorure de carbone) ou les
25 acides organiques (acide acétique).

Lorsque l'on utilise comme agent d'oxydation le bioxyde de manganèse, il est particulièrement avantageux d'utiliser un rapport moléculaire du bioxyde de manganèse au triméthyl-2,4,6 phénol compris entre 1 et 2 et de préférence voisin de 1,5.

30 Généralement, le procédé est mis en oeuvre à une température comprise entre -10°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel et de préférence entre -10 et 20°C.

Lorsque l'on opère en absence d'un solvant organique, l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one peut être isolée, après extraction du mélange réactionnel par un solvant organique non miscible à l'eau.

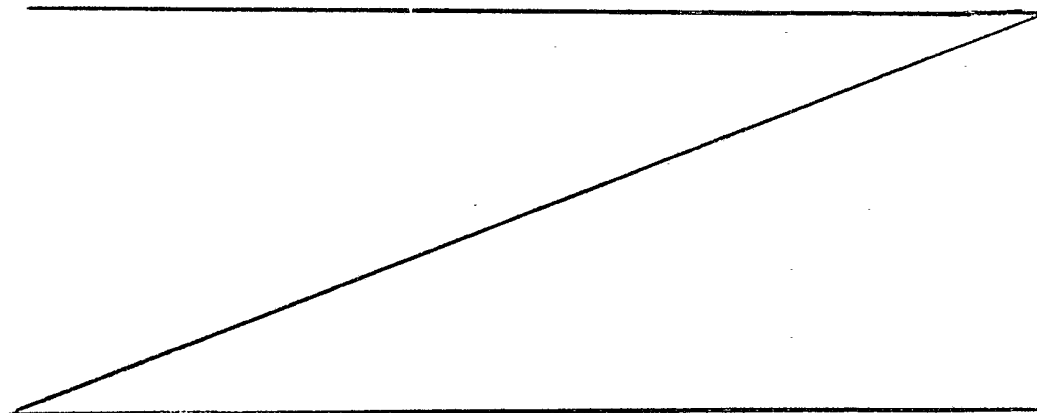
5 Lorsqu'on opère en présence d'un solvant organique, l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one peut être isolée après décantation puis extraction de la phase aqueuse par un solvant organique non miscible à l'eau.

10 Dans l'un ou l'autre cas, l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est obtenue en solution dans le solvant organique qu'il suffit d'évaporer pour isoler le produit.

15 Il est possible de purifier l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one à partir de sa solution dans un solvant organique après lavage de celle-ci à l'eau puis extraction de la phase aqueuse par un solvant organique non miscible à l'eau. L'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est isolée après évaporation du solvant.

20 En opérant selon le procédé de la présente invention, le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est voisin de 100 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est généralement compris entre 65 et 70 %.

 Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.



EXEMPLE 1

Dans un ballon de 500 cm³, muni d'une agitation centrale, d'une ampoule de coulée, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on introduit 3,9 g de bioxyde de manganèse (37,1 m.moles), 170 cm³ d'eau et 30 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83). Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C. On ajoute 100 cm³ d'éther isopropylique. On ajoute ensuite, en 30 minutes, 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol (25 m.moles) en solution dans 60 cm³ d'éther isopropylique. L'ampoule de coulée est rincée par 25 cm³ d'éther isopropylique. Après 5 heures 30 d'agitation à une température comprise entre 0 et 5°C, le mélange réactionnel est décanté. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 25 cm³ d'éther isopropylique. Dans les phases organiques réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse ; 0,65 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et 16 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 97,4 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 65,7 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.

20 EXEMPLE 2

On opère comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant l'éther isopropylique par les mêmes volumes de tétrachlorure de carbone. Trois heures après la fin de l'addition du triméthyl-2,4,6 phénol, le mélange réactionnel est décanté et la phase aqueuse est extraite par 3 fois 25 cm³ d'éther isopropylique. Dans les phases organiques réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse, 0,5 m.mole de triméthyl-2,4,6 phénol et 16,8 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 98 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 68,7 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.

EXEMPLE 3

Dans l'appareillage analogue à celui décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant un ballon de 2 litres, on introduit 15,74 g de bioxyde de manganèse (150 m.moles), 680 cm³ d'eau et 120 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83). On refroidit à 0°C puis on ajoute 100 cm³ de tétrachlorure de carbone. On ajoute ensuite en 45 minutes, 13,6 g de triméthyl-2,4,6 phénol (100 m.moles) en solution dans 80 cm³ de tétrachlorure de carbone. L'ampoule de coulée est rincée par 20 cm³ de tétrachlorure de carbone.

Après 4 heures d'agitation à une température comprise entre 0 et 5°C, le mélange réactionnel est décanté et la phase aqueuse est extraite par 6 fois 100 cm³ d'éther isopropylique. Dans les phases organique réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse, 3,9 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et 66,4 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 95,9 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 69,1 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.

20 EXEMPLE 4

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'une agitation centrale, d'une ampoule de coulée, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on introduit 3,96 g de bioxyde de manganèse (37,7 m.moles), 44,5 cm³ d'eau et 10 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83). On refroidit au voisinage de 0°C puis on ajoute 20 cm³ de tétrachlorure de carbone. On ajoute ensuite, en 16 minutes, 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol (25 m.moles) en solution dans 25 cm³ de tétrachlorure de carbone. L'ampoule de coulée est rincée par 5 cm³ de tétrachlorure de carbone. Après 4 heures 10 d'agitation à une température comprise entre 0 et 5°C, le mélange réactionnel est décanté et la couche aqueuse est extraite par 3 fois 25 cm³ de tétrachlorure de carbone. Dans les phases organiques réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse, 1,3 m.mole de triméthyl-2,4,6 phénol et 10,8 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 94,8 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 45,6 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.

5 EXEMPLE 5

Dans l'appareil décrit dans l'exemple 1, on introduit 2,6 g de bioxyde de manganèse (25 m.moles), 170 cm³ d'eau et 30 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83). On refroidit à 0°C puis on ajoute 100 cm³ d'éther isopropylique. On ajoute ensuite, en 20 minutes, 3,4 g
10 de triméthyl-2,4,6 phénol (25 m.moles) en solution dans 60 cm³ d'éther isopropylique. L'ampoule de coulée est rincée par 25 cm³ d'éther isopropylique. Après 4 heures 30 d'agitation à une température comprise entre 0 et 5°C, le mélange réactionnel est décanté et la couche aqueuse est extraite par 3 fois 20 cm³ d'éther isopropylique. Dans
15 les phases organiques réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse, 9,1 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et 9,2 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 63,6 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 58,1 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.
20

EXEMPLE 6

Dans l'appareil décrit à l'exemple 1, on introduit 170 cm³ d'eau et, 30 g d'acide sulfurique concentré (d = 1,83), 160 cm³
25 d'éther isopropylique et 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol (25 m.moles). On refroidit à 0°C puis on ajoute en 4 heures 30, 2,6 g de bioxyde de manganèse (25 m.moles). Après 2 heures d'agitation après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est décanté et la couche aqueuse est extraite par 3 fois 25 cm³ d'éther isopropylique. Dans les phases
30 organiques réunies, on dose, par chromatographie en phase gazeuse 9,9 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et 6,8 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 65,6 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 45 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.
35

EXEMPLE 7

Dans l'appareil décrit à l'exemple 1, on introduit 2,62 g de bioxyde de manganèse (25 m.moles), 170 cm³ d'eau et 30 g d'acide sulfurique concentré. On refroidit à 0°C puis on ajoute, en 20 minutes, 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol en solution dans 10 cm³ d'acide acétique. Après 2 heures 30 d'agitation à une température comprise entre 0 et 5°C, on ajoute 50 cm³ d'éther isopropylique.

On extrait par 4 fois 30 cm³ d'éther isopropylique. Les phases organiques sont réunies puis lavées par 20 cm³ d'eau. Dans les phases organiques, on dose, par chromatographie en phase gazeuse, 8,9 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et 5,9 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 64,4 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one est de 36,6 % par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé.

EXEMPLE 8

Dans un appareillage identique à celui décrit dans l'exemple 4, on introduit 184 cm³ d'eau, 3,4 g d'acide sulfurique à 100 % (d = 1,83), 3,9 g de bioxyde de manganèse (37,5 m.moles) et 20 cm³ de tétrachlorure de carbone. On refroidit le mélange à 0°C puis on ajoute rapidement 3,45 g de triméthyl-2,4,6 phénol (25 m.moles) dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température comprise entre 0 et 5°C. Après filtration et décantation, la couche aqueuse est extraite par le tétrachlorure de carbone.

Dans les phases organiques réunies on dose :

- 4,7 m.moles de triméthyl-2,4,6 phénol et
- 7,7 m.moles d'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one.

Le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 81 % et le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol ayant réagi est de 38 %.

EXEMPLE 9

Dans un appareillage identique à celui décrit dans l'exemple 4, mais en utilisant un ballon de 1 litre, on introduit 3,96 g de bioxyde de manganèse, 87 g d'acide perchlorique à 70 %, 143 g d'eau et 187 g de tétrachlorure de carbone. On refroidit le mélange à 0°C puis on ajoute 3,45 g de triméthyl-2,4,6 phénol en solution dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures entre 0 et 5°C. Après traitement habituel, le dosage des phases organiques montre que le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 81 % et que le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol ayant réagi est de 20 %.

EXEMPLE 10

Dans un ballon de 500 cm³ muni d'une agitation centrale, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on introduit 3,9 g de bioxyde de manganèse, 30 g d'acide sulfurique à 100 % (d = 1,83), 170 cm³ d'eau et 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures 50 à une température comprise entre 0 et 5°C puis est extrait par 4 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène. Le dosage des phases organiques réunies montre que le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 93 % et que le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol transformé est de 62 %.

EXEMPLE 11

Dans un ballon de 500 cm³ muni d'une agitation centrale, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on introduit 3,9 g de bioxyde de manganèse, 59,4 g d'acide méthanesulfonique, 186 cm³ d'eau et 20 cm³ de chlorure de méthylène. Ce mélange est refroidi à 0°C puis on ajoute rapidement une solution de 3,4 g de triméthyl-2,4,6 phénol dans 30 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure entre 0 et 5°C.

Après décantation et extraction de la phase aqueuse par 4 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène, le dosage des phases organiques réunies montre que le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 93 % et que le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol ayant réagi est de 50 %

EXEMPLE 12

Dans un appareillage indentique à celui décrit dans l'exemple 1, on introduit 6,76 g de sulfate de manganèse monohydraté, 170 cm³ d'eau, 30 g d'acide sulfurique à 100 % (d = 1,83) et 1,58 g de permanganate de potassium. Au mélange refroidi à 0°C, on ajoute rapidement 3,42 g de triméthyl-2,4,6 phénol en solution dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures 40 à 0°C. Après traitement habituel, le dosage des phases organiques réunies montre que le taux de transformation du triméthyl-2,4,6 phénol est de 61 % et que le rendement en hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohexadiène-2,5 one par rapport au triméthyl-2,4,6 phénol ayant réagi est de 20 %.

R E V E N D I C A T I O N S

=====

- 1 - Procédé de préparation de l'hydroxy-4 triméthyl-2,4,6 cyclohex-
diène-2,5 one caractérisé en ce que l'on oxyde le triméthyl-2,4,6
phénol par un dérivé du manganèse de valence supérieure à 2 en
5 milieu acide aqueux éventuellement en présence d'un solvant organique
et isole le produit obtenu.
- 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dérivé
du manganèse est choisi parmi le bioxyde de manganèse, le permanganate
de potassium ou le sulfate manganique ou leurs mélanges.
- 10 3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu
acide aqueux est constitué par de l'acide sulfurique, de l'acide
perchlorique ou des acides sulfoniques en solution aqueuse.
- 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lorsque
l'on opère en présence d'un solvant organique, celui-ci est choisi
15 parmi les hydrocarbures aromatiques, aliphatiques ou cycloaliphatiques,
les éthers, les esters, les solvants chlorés ou les acides organiques
aliphatiques.
- 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'oxydation
est effectuée à une température comprise entre -10°C et la température
20 d'ébullition du mélange réactionnel.
- 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lorsque
l'on utilise le bioxyde de manganèse, le rapport molaire entre le
bioxyde de manganèse et le triméthyl-2,4,6 phénol est compris entre
1 et 2.