

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 17501

(54) Procédé de préparation de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique et de ses sels avec les acides minéraux.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 101/04.

(22) Date de dépôt..... 16 septembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 17 septembre 1980, n° 128962/80.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 11 du 19-3-1982.

(71) Déposant : Société dite : KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA, résidant au Japon.

(72) Invention de : Masaaki Takahashi, Takashi Yamauchi et Akira Iizuka.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Société de Protection des Inventions,
25, rue de Ponthieu, 75008 Paris.

La présente invention concerne un procédé de préparation de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique ou de ses sels avec les acides minéraux à partir de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque. Elle concerne
5 plus particulièrement un procédé de préparation de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique ou de ses sels avec les acides minéraux, lequel acide est utile pour la préparation de l'acide trans-4-aminométhylcyclohexanecarboxylique qui est utile comme médicament ayant une
10 action antiplasme, à partir de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque par hydrogénation catalytique.

Jusqu'à présent, on connaissait comme procédé de préparation de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique à partir de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque
15 ou de ses dérivés, les procédés (1) et (2) suivants :
(1) un procédé de préparation d'un composé acétylé ou d'un composé estérifié de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique par réduction catalytique de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque ou d'un de ses esters
20 alkyliques en présence de palladium comme catalyseur dans l'anhydride acétique (voir demande de brevet japonais publiée n° 51-52159).

(2) un procédé consistant (a) à réduire la structure oximique du benzoate de méthyl 4-hydroxyiminométhyle
25 avec un catalyseur au palladium dans un alcool inférieur comme solvant, (b) à hydrogéner le noyau benzénique de l'ester ainsi réduit, et (c) à désacétyler la liaison ester (en hydrolysant l'ester méthylique) pour obtenir l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxylique (voir
30 demande de brevet japonais publiée n° 50-88042).

Cependant, comme le procédé (1) impose d'opérer à haute température (150°C) sous une pression élevée (100 kg/cm²) et en utilisant un solvant organique tel que l'anhydride acétique ou l'acide acétique
35 comme milieu réactionnel, le procédé (1) est difficile à industrialiser pour des raisons d'économie et de sécurité.

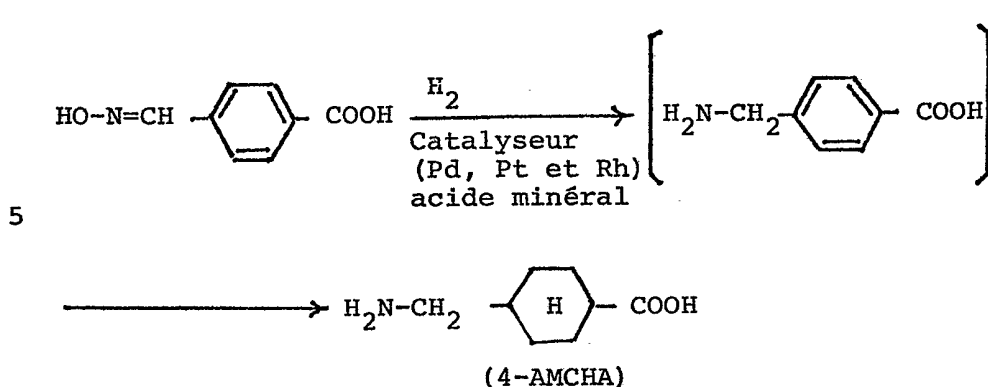
Le procédé (2) est trop compliqué pour être appliqué industriellement.

Dans ses études pour trouver une nouvelle voie de préparation de l'acide 4-aminométhylcyclohexanecarboxy-
5 lique (désigné ci-après en abrégé par 4-AMCHA) ou un de ses sels avec les acides minéraux, la demanderesse a trouvé un procédé simple pour préparer le 4-AMCHA et/ou un de ses sels avec les acides minéraux avec un bon rendement, et elle a abouti à la présente invention.

10 Un des buts de l'invention est donc de fournir un procédé de préparation du 4-AMCHA et/ou d'un de ses sels avec les acides minéraux. Ce procédé comprend une étape consistant à hydrogéner catalytiquement l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque dispersé dans un
15 milieu aqueux contenant un acide minéral en présence d'un catalyseur obtenu à partir d'un composé du palladium, d'un composé du platine ou d'un composé du rhodium. D'autres buts apparaîtront ci-après.

La présente invention concerne un procédé
20 de préparation du 4-AMCHA et/ou d'un de ses sels avec les acides minéraux, qui comprend une aminométhylation et une réduction du noyau benzénique par une réaction en un seul stade, dans lequel l'acide 4-hydroxyimino-
méthylbenzoïque (désigné ci-après en abrégé par 4-HBA)
25 et réduit catalytiquement dans un milieu aqueux en utilisant un catalyseur contenant trois métaux nobles, le palladium, le platine et le rhodium, à une température relativement basse allant de la température ambiante à environ 60°C en milieu acide minéral.

30 Le procédé de l'invention est basé sur le schéma réactionnel suivant :



10 Le 4-HBA, la substance de départ de l'invention, peut être obtenu aisément et à bas prix comme matière première industrielle, par exemple, en faisant réagir l'acide p-formylbenzoïque obtenu comme sous-

15 produit de la préparation de l'acide téréphtalique, avec le chlorhydrate d'hydroxylamine.

La quantité d'eau utilisée comme milieu réactionnel dans le procédé de l'invention représente avantageusement 10 à 20 fois le poids du 4-HBA servant

20 de substance de départ, et on ajoute à l'eau un acide minéral qui forme avec le produit obtenu (le 4-AMCHA) un sel hydrosoluble, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide nitrique, dans une proportion non inférieure à un équivalent molaire par mole

25 de 4-HBA, de préférence dans une proportion de 1 à 3 fois le nombre d'équivalents molaires de 4-HBA, la concentration de l'acide minéral dans l'eau étant avantageusement de 3 à 5% en poids.

L'addition de l'acide minéral à l'eau servant de milieu réactionnel a pour effet :

- 30 (1) la formation d'un sel d'acide minéral très soluble dans l'eau de l'acide 4-aminométhylbenzoïque formé comme intermédiaire dans la réduction du 4-HBA et sa dissolution dans le milieu réactionnel pour faciliter l'hydrogénation du noyau benzénique, et
- 35 (2) la protection du groupe aminométhyle par l'acide minéral pour éviter des réactions secondaires telles que la désamination, fournissant ainsi le sel d'acide minéral du 4-AMCHA avec un bon rendement.

En l'absence d'acide minéral dans le milieu réactionnel, le produit de la réduction de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque est l'acide 4-aminométhylbenzoïque, car le 4-AMCHA ne peut pas se former.

5 L'addition de l'acide minéral est donc une des conditions indispensables du procédé de l'invention.

Une autre condition indispensable du procédé de l'invention est l'utilisation d'un catalyseur comprenant 3 métaux, le palladium, le platine et le
10 rhodium. Lorsqu'on utilise un catalyseur constitué d'un élément métallique unique, le palladium, le platine ou le rhodium et lorsqu'on utilise un catalyseur constitué seulement de deux éléments métalliques comme le palladium et le platine, le platine et le rhodium, le
15 ruthénium et le palladium, il se forme un sel de l'acide 4-aminométhylbenzoïque par la réduction de la structure de l'oxime, mais l'hydrogénation du noyau benzénique ne s'effectue pas du tout.

Le catalyseur utilisé dans le procédé de
20 l'invention comprend trois nouveaux métaux, le palladium, le platine et le rhodium, et, bien que le catalyseur puisse en contenir d'autres, ceci est économiquement désavantageux. Ces trois métaux peuvent être sous forme métallique ou sous forme d'un composé du métal, tel que
25 l'oxyde, ou sous forme d'alliage de deux ou trois d'entre eux. Il est préférable d'utiliser le catalyseur déposé sur un support tel que le carbone activé ou la terre de diatomées, le carbone activé étant particulièrement préféré. La quantité de métal déposée sur le support
30 est habituellement de 2 à 10 % en poids par rapport au poids total du catalyseur.

La proportion de chacun des trois constituants actifs du catalyseur utilisé dans l'invention peut être supérieure à environ 0,25 % en poids de métal par rap-
35 port au poids de la substance de départ, le 4-HBA et,

bien que le rapport du palladium, du platine et du rhodium puisse être quelconque, on préfère que le rapport Pd : Pt : Rh soit d'environ 1 : 1 : 1, compte tenu de l'activité obtenue et de considérations économiques.

5 En ce qui concerne les conditions de la réaction d'hydrogénation catalytique du procédé de l'invention, la température est relativement basse, elle est de 10 à 60°C, une température supérieure à 60°C n'étant pas favorable car elle favorise des réactions
10 secondaires telles que la désamination. Pour l'hydrogène utilisé dans la réduction, une pression supérieure à 1 bar peut être suffisante, et d'une manière générale, la réaction s'effectue aisément sous faible pression (1 à 10 bars). La durée de réaction dépend de la quantité de
15 catalyseur, de la température de réaction et de la pression d'hydrogène dans le système réactionnel. En tous cas, la réaction est poursuivie jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. La durée de réaction est habituellement de 2 à 10 heures.

20 Lorsque la réduction est terminée, on élimine le catalyseur par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite (après l'avoir neutralisé, lorsqu'on veut préparer l'acide libre), puis on ajoute si
25 nécessaire de l'acétone au filtrat concentré et on laisse refroidir le mélange. On recueille par filtration la substance qui se sépare et se dépose, on la lave avec un solvant approprié et on la sèche. On obtient le 4-AMCHA ou un de ses sels avec les acides minéraux.

30 Comme il a été indiqué, le procédé de l'invention est un excellent procédé industriel de préparation du 4-AMCHA et de ses sels avec les acides minéraux.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

Exemple 1.

Dans un autoclave de 500 ml, en verre résistant à la pression, on met en suspension 16,5 g (0,1 mole) d'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque dans 200 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 3,5 %, on ajoute à la suspension un catalyseur mixte constitué de 5 % de palladium sur carbone activé, 5 % de platine sur carbone activé et 5 % de rhodium sur carbone activé dans les proportions indiquées dans le tableau, et on effectue l'hydrogénation sous une pression initiale d'hydrogène de 5 bars, à une température comprise entre la température ambiante et 45°C, jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène prenne fin, ce qui exige 6 heures. Puis on élimine le catalyseur du mélange réactionnel par filtration. Après avoir vérifié l'absence dans le filtrat d'absorbance spécifique du chlorhydrate de l'acide 4-aminométhylbenzoïque à 228 nm, on concentre le filtrat sous pression réduite et on ajoute de l'acétone au concentré.

On laisse refroidir le mélange acétonique, on recueille par filtration les cristaux qui se déposent et on les sèche. On obtient 15,9 g d'un produit blanc pulvérulent fondant à 175-177°C. Par comparaison du spectre IR du produit à celui d'un échantillon authentique, on identifie le produit comme étant du chlorhydrate de 4-AMCHA. Le rendement est de 82% de la théorie.

En estérifiant le produit en esters N-acétylique et N-butylique et en analysant l'ester par chromatographie en phase gazeuse pour déterminer le rapport de formation des isomères cis et trans, on trouve que le produit est composé de 62 à 66 % d'isomère cis et de 34 à 38 % d'isomère trans.

Exemples 2 et 3.

De la même manière qu'à l'exemple 1, mais en utilisant chacun des catalyseurs mixtes indiqués dans le tableau, on effectue l'hydrogénation de l'acide

4-hydroxyiminométhylbenzoïque. Le produit de l'exemple 2 et celui de l'exemple 3 présentent le même point de fusion que le produit de l'exemple 1, soit 175 - 177°C, et tous deux s'identifient au chlorhydrate de 4-AMCHA par leur spectre IR. Le rapport des isomères cis et trans de chacun des produits des exemples 2 et 3 est dans le même intervalle que pour le produit de l'exemple 1.

Exemple 4.

On effectue l'hydrogénation de la même manière qu'à l'exemple 1, excepté que l'on met en suspension l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque dans 200 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 5%, à une température comprise entre la température ambiante et 50°C. En traitant le mélange réactionnel de la même manière qu'à l'exemple 1, on obtient 15,5 g d'un produit blanc pulvérulent fondant à 205 - 206°C. On identifie le produit comme étant du sulfate de 4-AMCHA par le même procédé qu'à l'exemple 1. Le rapport des isomères cis et trans dans le produit est de 68 : 32.

Exemple comparatif 1.

De la même manière qu'à l'exemple 1, excepté que l'on met en suspension l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque dans 200 ml d'eau ne contenant pas d'acide chlorhydrique aqueux à 3,5 % comme à l'exemple 1, on effectue l'hydrogénation jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène se termine, au bout de 4 heures. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, on ajoute au mélange 20 ml d'acide chlorhydrique concentré pour dissoudre les cristaux qui se sont déposés dans le mélange réactionnel, et on filtre le mélange pour éliminer le catalyseur. On concentre le filtrat, on lui ajoute de l'acétone, on recueille par filtration les cristaux qui se déposent et on les sèche. On obtient 14,5 g d'un produit blanc pulvérulent fondant à 284 - 286°C (décomp.). Le produit est identifié comme étant

du chlorhydrate de l'acide 4-aminométhylbenzoïque par comparaison de son spectre d'absorption IR avec celui d'un échantillon authentique de ce composé. Le rendement est de 77 %.

Exemples comparatifs 2 à 5.

- 5 De la même manière qu'à l'exemple 1, mais en utilisant chacun des catalyseurs mixtes du tableau, on effectue une série d'hydrogénations. L'hydrogénation de la structure de l'oxime et celle du noyau benzénique peuvent être suivies par la diminution de la pression
- 10 de l'hydrogène dans l'autoclave. Chacun des produits de la série d'hydrogénation est identifié comme étant du chlorhydrate de l'acide 4-aminométhylbenzoïque par son spectre d'absorption UV à 228 nm et par son spectre d'absorption infrarouge. Les conditions opératoires et
- 15 les résultats des exemples comparatifs 2 et 5 figurent également dans le tableau.

- Comme il ressort des exemples comparatifs 1 et 2 à 5, (a) même en présence d'un catalyseur contenant 3 éléments métalliques, le palladium, le platine et le
- 20 rhodium, l'hydrogénation de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque s'arrête au stade de l'acide 4-aminométhylbenzoïque et (b) même en présence d'un acide minéral dans le milieu réactionnel aqueux, l'hydrogénation de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque s'arrête au stade
- 25 de l'acide 4-aminométhylbenzoïque lorsque le système catalytique ne satisfait pas aux conditions de l'invention.

TABLEAU : Conditions réactionnelles et résultats de l'hydrogénation dans les exemples 1 à 4 et les exemples comparatifs 1 à 5.

	Composition du catalyseur (g)		Acide minéral	Durée de l'absorption de H ₂ (h)	Produit obtenu			
	5%Pd-C ^{*1)}	5%Pt-C ^{*2)} ou 5%Ru-C ^{*4)}			Point de fusion (°C)	Quantité (g)	Rendement (%)	
Exemples								
	1,6	1,6	1,6	6	175-177	0	15,9	82
	1,6	1,6	1,6	5,5	175-177	0	15,3	79
	4,8	1,6	1,6	6	175-177	0	16,3	84
Exemples comparatifs	1,6	1,6	1,6	6	205-206	0	15,5	80
	1,6	1,6	1,6	4	284-286 ^{*5)}	0	14,5	-
	3,3	-	-	3	-	0	16,7	-
	1,6	1,6	1,6	2,5	-	0	13,7	-
	-	1,6	1,6	5	-	0	13,1	-
	1,6	-	-	2,5	-	0	13,5	-

Notes : *1) 5 % de palladium sur carbone activé
 *2) 5 % de platine sur carbone activé
 *3) 5 % de rhodium sur carbone activé
 *4) 5 % de ruthénium sur carbone activé
 *5) Le composé se décompose à une température de 284 à 286°C.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de l'acide 4-amino-méthylcyclohexanecarboxylique ou d'un de ses sels avec les acides minéraux, caractérisé en ce qu'il consiste à hydrogéner catalytiquement l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque dispersé dans un milieu aqueux contenant un acide minéral en présence d'un catalyseur obtenu à partir d'un composé du palladium, d'un composé du platine et d'un composé du rhodium.
5
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que cet acide minéral est choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide nitrique.
10
3. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que cet acide minéral est contenu dans ce milieu aqueux dans une proportion non inférieure à 1 équivalent molaire par mole d'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque.
15
4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que cet acide minéral est contenu dans ce milieu aqueux à raison de 1 à 3 fois le nombre d'équivalents molaires de l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque.
20
5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration de cet acide minéral est de 3 à 5 % en poids de ce milieu aqueux.
25
6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque est hydrogéné catalytiquement à une température de 10 à 60°C.
30
7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque est hydrogéné catalytiquement sous une pression initiale d'hydrogène de 1 à 10 bars.

8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide 4-hydroxyiminométhylbenzoïque est hydrogéné catalytiquement pendant 2 à 10 heures.

5 9. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est un mélange de palladium sur carbone activé, de platine sur carbone activé et de rhodium sur carbone activé.