

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 16414

(54) Procédé amélioré de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 43/178, 41/18 // 93/06.

(22) Date de dépôt..... 25 juillet 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 29-1-1982.

(71) Déposant : OMNIUM FINANCIER AQUITAINE POUR L'HYGIENE ET LA SANTE (SANOFI),
société anonyme, résidant en France.

(72) Invention de : Michel Baron, Claude Grain, Michel Chignac et Charles Pigerol.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean Louis Delarue, propriété industrielle SANOFI,
37, av. Pierre-1^{er}-de-Serbie, 75008 Paris.

- 1 -

Procédé amélioré de préparation du (méthoxy-2 éthyl) -4 phénol"

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol, produit connu par exemple comme produit de
 5 départ pour la préparation du métoprolol, agent cardiovasculaire décrit dans le brevet français n° 2.081.525.

D'après R. BAIRD et S. WINSTEIN dans Journal of American Chemical Society, Vol. 85, p. 575 (1963), le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol est préparé en faisant réagir du (bromo-2 éthyl)-4 phénol avec un mélange de méthanol
 10 anhydre et de nitrate d'argent, puis avec du méthylate de sodium. Le produit brut obtenu est alors estérifié par du chlorure de 3,5-dinitro-benzoyl puis saponifié pour redonner le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol.

Le procédé selon l'invention est totalement différent et consiste à faire réagir l'hydroxy-4 benzaldéhyde et le chlorure de méthoxyméthyle selon
 15 la voie de synthèse décrite ci-dessous :

1) on bloque la fonction hydroxyle de l'hydroxy-4 benzaldéhyde par un groupement protecteur R qui pourra facilement être éliminé en fin de synthèse, sans que le groupement méthoxy du substituant (méthoxy-2 éthyl) soit atteint.

20 Les groupements susceptibles d'être éliminés par hydrogénolyse ou par action d'un acide minéral ou organique à température ambiante ou au plus égale à 50°C, conviennent pour cet usage.

Les radicaux R ci-dessous conviennent particulièrement :

benzyle : $C_6H_5CH_2-$ (éliminé par hydrogénolyse)

25 tétrahydropyrannyle

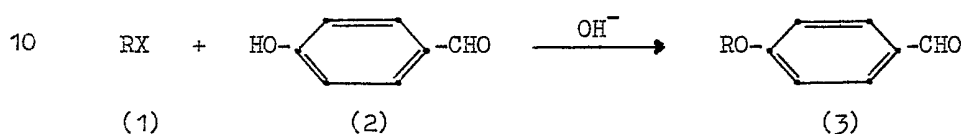


méthoxyméthyle : CH_3OCH_2-

- 2 -

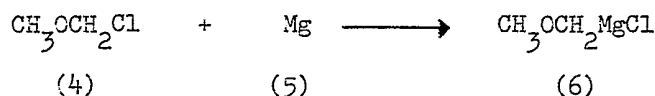
éthoxyméthyle : $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2-$ α -méthyléthoxyméthyle : $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}-$
 CH_3

- 5 Les halogénures (1) des radicaux ci-dessus permettent le blocage de l'hydroxyle de l'hydroxy-4 benzaldéhyde (2) en présence de carbonate de potassium ou d'une base comparable susceptible de capter l'hydracide formé :



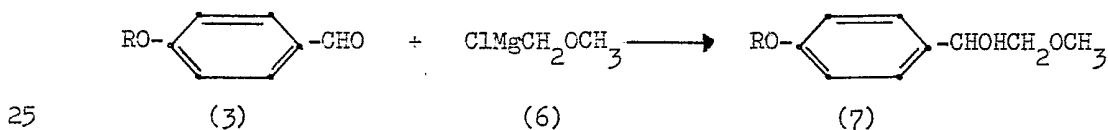
Les aldéhydes (3) se forment avec un rendement élevé et sont isolés pour la suite de la synthèse.

- 2) on prépare le chlorure de méthoxyméthylmagnésium (6) en faisant réagir le chlorure de méthoxyméthyle (4) sur le magnésium (5), en présence d'éther diéthylique, de tétrahydrofurane ou d'un mélange de ces deux solvants.



- 20 L'attaque du magnésium est amorcée par l'iode ou le chlorure mercurique.

- 3) on condense l'hydroxy-4 benzaldéhyde bloqué (3) sur le chlorure de méthoxyméthylmagnésium (6) pour former l'éther de l'(hydroxy-1 méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (7)



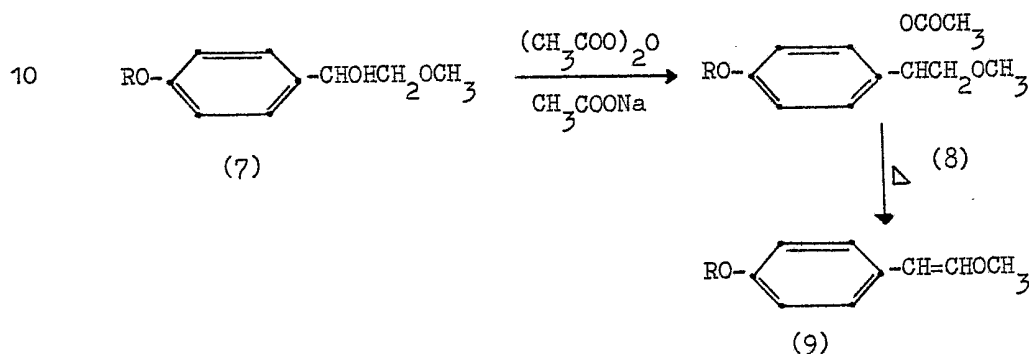
A côté de l'éther (7), on trouve également de l'(hydroxy-1 méthoxy-2 éthyl)-4 phénol suite à une élimination partielle du groupement protecteur au cours de la réaction.

- 30 On obtient une huile brute qui est engagée directement dans la suite de la synthèse.

- 4) on déshydrate le composé (7) pour former l'éther du (méthoxy-2 vinyl)-4

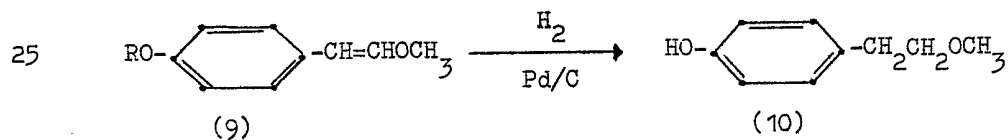
- 3 -

phénol (9) en traitant l'huile brute de l'étape précédente par de l'anhydride acétique et en chauffant à reflux le milieu réactionnel en présence d'acétate de sodium fondu. On passe par l'éther de
 5 1'(acétoxy-1 méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (8) qui, par élimination d'une molécule d'acide acétique, donne l'éther du (méthoxy-2 vinyl)-4 phénol (9).



15 En réalité, du fait de la présence dans (7) d'(hydroxy-1 méthoxy-2 éthyl)-4 phénol, les produits (8) et (9) contiennent également les acétates correspondants ($R_1 = -\text{COCH}_3$).
 Le milieu réactionnel est directement mis en oeuvre dans l'étape suivante, après filtration.

20 5) on hydrogénise l'éther (9) en éther du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (10).
 L'hydrogénation est effectuée en milieu acétique (acide acétique/anhydride acétique) en présence de charbon palladié à 5% de palladium, à température et pression ambiantes.



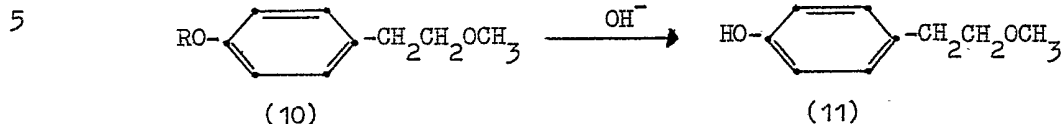
Le produit (10) contient également de l'acétate de (méthoxy-2 éthyl)-4 phényle (puisque (9) contenait déjà l'acétate correspondant).

30 A ce stade, il faut distinguer deux cas :

5.1) Si R est un groupement protecteur hydrogénolysable ($R = \text{benzyle}$), l'éther (10) est un mélange de (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (10a, $R = \text{H}$) et de son acétate (10b, $R = -\text{COCH}_3$). Après élimination du

- 4 -

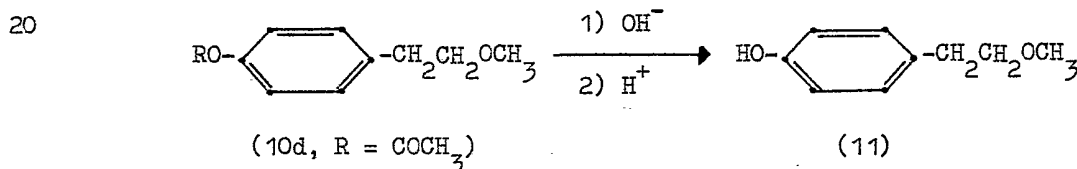
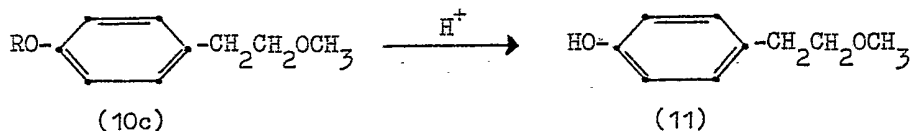
catalyseur par filtration, le milieu réactionnel est soumis à l'action de la soude sous atmosphère d'azote pour donner uniquement du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (11)



R représente H (10a) ou $-\text{COCH}_3$ (10b)

10 5.2) Si R est un groupement protecteur non hydrogénolysable (par exemple R = α -méthyléthoxyméthyl), l'éther (10) est un mélange de (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol bloqué (10c) et d'acétate de méthoxy-2 éthyl-4 phényle (10d).

15 Après élimination du catalyseur, le milieu acétique est repris par de l'eau pour éliminer le groupement protecteur puis saponifié pour éliminer le radical acétyle afin d'obtenir uniquement du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol (11)



25 L'Exemple ci-dessous illustre d'une manière non limitative le procédé de préparation selon l'invention :

Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

1) Préparation du benzyloxy-4 benzaldéhyde

30 On introduit dans un réacteur muni d'une agitation, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant 530 ml de N,N-diméthylformamide et 122 g (1 mole) de hydroxy-4 benzaldéhyde, puis on ajoute sous agitation et en une fois 207 g (1,5 mole) de carbonate de potassium et enfin, goutte à goutte, 189,9 g (1,5 mole) de chlorure de benzyle.

- 5 -

On maintient l'agitation à température ambiante pendant 3 jours puis on hydrolyse en milieu acide. On extrait le milieu réactionnel deux fois avec 1 litre d'éther diéthylique et on réunit les deux extraits. On lave à l'eau jusqu'à neutralité et on sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On élimine le solvant dans un évaporateur rotatif sous pression réduite. On reprend l'extrait sec par de l'éthanol, on chauffe au reflux jusqu'à dissolution et on recristallise par glaçage. On obtient 140,5 g de benzyloxy-4 benzaldéhyde.

10 Point de fusion : 112-113°C Rendement : 60%

2) Préparation du (benzyloxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane

a) Matières premières

	(Magnésium en tournures	4,8 g (0,2 mole)
A	(Chlorure mercurique	0,2 g
15	(Tétrahydrofurane anhydre	24 ml
B	(Chlorure de méthoxyméthyle	16,1 g (0,2 mole)
	(Tétrahydrofurane anhydre	32 ml
C	(Benzyloxy-4 benzaldéhyde	31,8 g (0,15 mole)
	(Tétrahydrofurane anhydre	90 ml

20 b) Mode opératoire

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation magnétique, de deux ampoules à brome et d'un thermomètre, on introduit le mélange A et dans chacune des ampoules à brome, les mélanges B et C.

25 Tout en agitant, on ajoute 15 ml du mélange B à A et on constate le démarrage de la formation de l'organo-magnésien par la formation de mousse et l'élévation de la température à 60°C.

On refroidit le milieu réactionnel à 0°C au moyen d'un bain réfrigérant et on introduit simultanément les mélanges B et C tout en maintenant la température du milieu à 0°C et toujours sous agitation. Le temps d'introduction est d'environ 2h 1/2, puis on maintient la température 5h de 0°C à + 5°C, puis 12h à la température ambiante.

30 On hydrolyse avec 400 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 300 g/l, sans dépasser 20°C dans le milieu réactionnel. On décante et on extrait la phase aqueuse à l'éther. On réunit les extraits étherés

- 6 -

et on lave la solution étherée avec une solution de chlorure de sodium à 100 g/l, puis on sèche sur du sulfate de sodium anhydre.

On élimine le solvant dans un évaporateur rotatif sous pression réduite
5 et on recueille 25,85 g d'une huile qui est directement engagée dans l'étape suivante, sans être purifiée.

Un examen de cette huile par chromatographie sur couche mince montre qu'elle comprend deux constituants principaux :

Conditions CCM : plaque silice MERCK HF.254^R

10 solvant : benzène-méthanol 90-10
révélation : iode ou rayons UV

Le chromatogramme présente deux tâches principales correspondant à des Rf de 0,15 et 0,40.

Par ailleurs, les deux produits principaux ont été séparés par chromatographie sur colonne, isolés et identifiés.
15

Il s'agit : 1) du (benzyloxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane

P.F. : 52°C

2) de 1'(hydroxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane

P.F. : 145°C

20 Les rendements de la réaction établis sur les fractions recueillies par chromatographie sur colonne sont, pour le (benzyloxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane, de 36,5% et pour 1'(hydroxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane de 37,7%, soit un rendement total de 74,2% pour la réaction.

Il est en fait plus intéressant de travailler sur l'huile brute obtenue
25 après élimination du solvant d'extraction et la séparation par chromatographie n'a été réalisée qu'à des fins d'identification.

3) Préparation du (benzyloxy-4 phényl)-1 méthoxy-2 éthylène

Dans un ballon à trois cols de 125 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 10 g de l'huile brute obtenue ci-dessus, 10
30 ml d'acide acétique, 6,5 ml d'anhydride acétique et 1,5 g d'acétate de sodium fondu.

Tout en agitant, on porte le mélange au reflux que l'on maintient pendant deux heures. On filtre le milieu réactionnel et la solution acétique obtenue est prête à être soumise à l'hydrogénation de la phase suivante.

- 7 -

En réalité, cette solution contient du (benzyloxy-4 phényl)-1 méthoxy-2 éthylène et de l'acétate de (méthoxy-2 vinyl)-4 phényle puisque c'est un mélange de (benzyloxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane et
5 d'(hydroxy-4 phényl)-1 hydroxy-1 méthoxy-2 éthane qui a été acétylé.

Pour vérifier la présence des deux produits après acétylation, on reprend par de l'eau chaude une partie aliquote de la solution obtenue afin d'hydrolyser l'excès d'anhydride acétique. On dilue le milieu d'hydrolyse par une quantité plus importante d'eau et on extrait la solution aqueuse par
10 de l'éther diéthylique. Les extraits étherés sont réunis et sont lavés et séchés sur sulfate de sodium anhydre.

On élimine le solvant et on obtient une huile brune qui a été examinée en chromatographie sur couche mince :

Conditions CCM : identiques aux conditions décrites ci-dessus.

15 Le chromatogramme présente deux tâches principales (Rf de 0,75 et 0,85), représentant respectivement l'acétate de (méthoxy-2 vinyl)-4 phényle et l'éther benzylique du (méthoxy-2 vinyl)-4 phénol.

4) Préparation de l'(hydroxy-4 phényl)-1 méthoxy-2 éthane

La solution acétique obtenue ci-dessus (milieu acide acétique-anhydride
20 acétique) est hydrogénée à température et pression ambiantes par du charbon palladié à 5% de palladium (2 g). Après la fin de l'absorption d'hydrogène, on filtre le catalyseur et la solution acétique obtenue est directement engagée dans l'étape suivante.

Compte tenu de la composition de l'huile obtenue à l'étape précédente,
25 cette solution acétique ne peut contenir que de l'(hydroxy-4 phényl)-1 méthoxy-2 éthane et son acétate correspondant.

5) Préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol

Tout en agitant et sous atmosphère d'azote, on ajoute jusqu'à neutralité une solution aqueuse de soude à 10% à la solution acétique obtenue ci-dessus.
30 On ajoute ensuite 150 ml de soude à 10% et on chauffe au reflux pendant une heure. On reprend par de l'eau et on acidifie jusqu'à virage au rouge Congo. On extrait par 5 fois 110 ml d'éther et on sèche sur du sulfate de sodium anhydre.

On éliminé l'éther et on reprend le résidu huileux par un mélange

- 8 -

éther de pétrole-éther éthylique 90/10. On purifie sur une colonne de silicagel en éluant par un mélange éther de pétrole/éther diéthylique 80/20.

5 On recueille 13,7 g de méthoxy-2 éthyl-4 phénol.

Point de fusion : 42°C

Rendement : 60%.

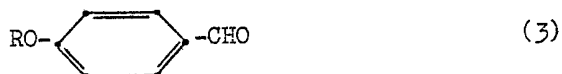
Revendications

1. Procédé de préparation du (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol caractérisé en ce que l'on :

- 5 a) fait réagir l'hydroxy-4 benzaldéhyde avec un halogénure de formule générale :

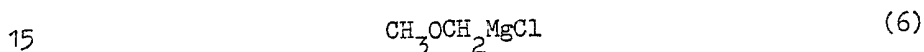


dans laquelle R représente un groupement qui pourra facilement être éliminé à température ambiante ou au plus égale à 50°C par un acide minéral ou organique et X représente un atome d'halogène, pour
10 former l'aldéhyde de formule générale :



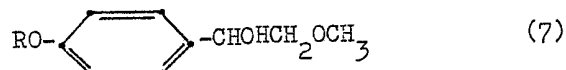
dans laquelle R a la même signification que ci-dessus.

- b) prépare le chlorure de méthoxyméthylmagnésium de formule :



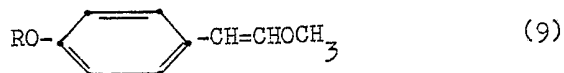
par réaction du chlorure de méthoxyméthyle sur le magnésium.

- c) condense le composé (3) sur le composé (6) pour former l'éther de l'(hydroxy-1 méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule générale :



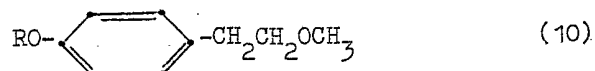
20 dans laquelle R a la même signification que ci-dessus,

- d) déshydrate le composé (7) pour former l'éther du (méthoxy-2 vinyl)-4 phénol de formule générale :



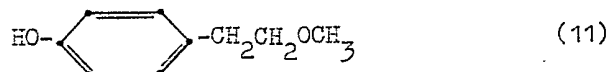
dans laquelle R a la même signification que ci-dessus.

- 25 e) hydrogénise le composé (9) en un composé de formule générale :



dans laquelle R a la même signification que ci-dessus ou représente l'hydrogène.

f) saponifie le composé (10) lorsque R ne représente pas l'hydrogène pour former le (méthoxy-2 éthyl)-4 phénol de formule :



- 5 2) Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente un groupement benzyle, tétrahydropyrannyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ou α -méthyléthoxyméthyle.
- 3) Procédé selon la Revendication 1 caractérisé en ce que R représente un radical benzyle.