

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 06.12.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 13.06.03 Bulletin 03/24.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE Société par actions
simplifiée — FR.

72 Inventeur(s) : KARRER PHILIPPE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

54 PROCÉDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DE TYPE AMINO BENZOFURANNE OU
AMINO BENZOTHIOPHENE.

57 La présente invention a pour objet un procédé de pré-
paration d'un composé de type aminobenzofuranne ou ami-
nobenzothiophène.

L'invention vise plus particulièrement la préparation du
2-n-butyl-5-aminobenzofuranne.

Le procédé selon l'invention de préparation d'un compo-
sé de type aminobenzofuranne ou aminobenzothiophène à
partir d'un composé de type nitrobenzofuranne ou nitroben-
zothiophène est caractérisé par le fait que ce dernier est ré-
duit par le fer, en milieu acide.

FR 2 833 263 - A1



PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DE TYPE
AMINOBENZOFURANNE OU AMINOBENZOTHIOPHENE.

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de type aminobenzofuranne ou aminobenzothiophène.

 L'invention vise plus particulièrement la préparation du 2-n-butyl-5-aminobenzofuranne.

10 La préparation d'un composé de type aminobenzofuranne par réduction d'un composé de type nitrobenzofuranne présente une certaine difficulté en raison de la présence d'une insaturation sur l'hétérocycle qui risque d'être également réduite.

 Dans EP-A 0 471 609, on a décrit l'obtention d'un composé de type
15 aminobenzofuranne à partir d'un composé de type nitrobenzofuranne. Ainsi, l'amino-5[(di-n-butylamino-3-propoxy)-4-benzoyl]-3-n-butyl-2-benzofuranne est obtenu par hydrogénation du n-butyl-2-[(di-n-butylamino-3-propoxy)-4-benzoyl]-3-nitro-5-benzofuranne, dans l'éthanol, en présence d'oxyde de platine. La pureté obtenue est de 95,28 %.

20 L'inconvénient dudit procédé comme tous les procédés d'hydrogénation catalytique est que le catalyseur est aisément empoisonné par les impuretés qui peuvent provenir du substrat à hydrogéner si bien que ce procédé n'est pas robuste d'un point de vue industrielle.

 Le problème se pose et c'est le cas pour un composé de type
25 nitrobenzofuranne dès lors que le substrat à hydrogéner est difficilement purifiable avant d'effectuer l'opération de réduction.

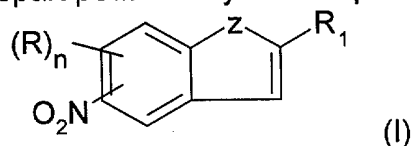
 La présente invention a pour objectif de fournir un procédé palliant les inconvénients précités.

30 Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, un procédé de préparation d'un composé de type aminobenzofuranne ou aminobenzothiophène à partir d'un composé de type nitrobenzofuranne ou nitrobenzothiophène caractérisé par le fait que ce dernier est réduit par le fer, en milieu acide.

35

 Le réactif de départ du procédé de l'invention est un composé de type nitrobenzofuranne ou nitrobenzothiophène qui porte au moins un groupe nitro sur le cycle benzénique.

Ainsi, le réactif de départ peut être symbolisé par la forme suivante :



dans ladite formule (I) :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe halogénophényle,
- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R représente un atome d'hydrogène ou un substituant,
- n est un nombre égal à 0, 1, 2, ou 3, de préférence, égal à 0,
- lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

Dans la formule (I), le cycle benzénique peut porter un substituant.

- L'invention n'exclut pas la présence sur le cycle benzénique de tout type de substituant dans la mesure où il ne réagit pas dans les conditions de l'invention.

Comme exemples plus particuliers de groupes R, on peut mentionner entre autres :

- un groupe hydroxyle,
- un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- un groupe alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupe carboxamide,
- un atome d'halogène,
- un groupe trifluorométhyle.

Lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone. Ainsi, deux groupes R forment avantageusement un cycle benzénique.

Les substrats préférés du procédé de l'invention répondent à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe méthoxy ou éthoxy.

Le groupe R_1 est avantageusement un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes
5 de carbone.

Les substrats préférés répondent à la formule (I) dans laquelle Z représente préférentiellement un atome d'oxygène.

Dans la formule (I), le groupe nitro est de préférence en position 5.

10 Conformément au procédé de l'invention, on effectue la réduction du groupe nitro en groupe amino à l'aide de fer au degré d'oxydation zéro.

On utilise généralement de la tournure de fonte.

La quantité de fer mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de fer et le nombre de moles de substrat répondant préférentiellement
15 à la formule (I) varie entre 2 et 5 et plus particulièrement entre 2,5 et 3,5.

La réduction a lieu en milieu acide.

Le pH est avantageusement situé entre 3 et 6, de préférence entre 4 et 5.

A cet effet, on l'ajuste par ajout d'un acide.

Comme exemples d'acides convenant tout à fait bien, on peut mentionner
20 notamment les acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ; les acides organiques tels que l'acide acétique ou propionique.

On choisit préférentiellement l'acide acétique.

La quantité d'acide dans le milieu est telle qu'il y ait de 10^{-6} à 10^{-3} mol/l d'ions H^+ , de préférence de 10^{-5} à 10^{-4} mol/l.

25 Il y a présence d'eau ajoutée dans le milieu réactionnel. Le rapport entre le nombre de moles d'eau et le nombre de moles de substrat répondant préférentiellement à la formule (I) varie entre 1 et 20 et plus particulièrement entre 8 et 12

La réaction de réduction du substrat de départ a lieu à une température qui
30 est avantageusement située entre 60°C et 100°C, de préférence, entre 93°C et 98°C.

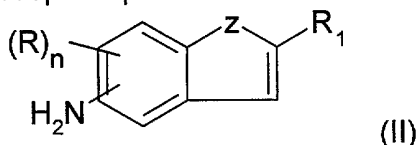
La réaction de réduction est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais de préférence, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est
35 plus économique de faire appel à l'azote.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

L'ordre de mise en œuvre des réactifs n'est pas critique. Une variante préférée consiste à charger le fer, l'eau et l'acide puis lorsque la température

souhaitée est atteinte, à ajouter progressivement par exemple par coulée, le substrat nitré.

En fin de réaction, on obtient le composé de type aminobenzofuranne ou aminobenzothiophène qui répond préférentiellement à la formule (II) suivante :



dans ladite formule (II), R, R₁, Z et n ont la signification donnée précédemment.

Le procédé de l'invention permet de récupérer le composé avec un groupe amino sous une forme libre.

Ainsi, ce dernier peut être facilement extrait du milieu réactionnel à l'aide d'un solvant approprié.

Comme exemples de solvants convenant à la présente invention, on peut citer en particulier les hydrocarbures, aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, halogénés ou non.

A titre d'exemples d'hydrocarbures aliphatiques, on peut citer plus particulièrement les paraffines tels que notamment, l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane, les coupes pétrolières type éther de pétrole. On peut citer plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.

Comme exemples plus particuliers de solvants organiques, on peut citer les hydrocarbures halogénés aliphatiques et plus particulièrement, le n-chlorobutane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane ; les hydrocarbures halogénés aromatiques, et plus particulièrement, le mono- ou dichlorobenzène.

On récupère le produit souhaité après élimination du solvant organique.

Le procédé de l'invention est particulièrement adapté à la préparation du 2-n-butyl-5-aminobenzofuranne.

On donne ci-après un exemple de réalisation de l'invention. Cet exemple est donné à titre illustratif et sans caractère limitatif.

Dans l'exemple, « CPV » signifie « chromatographie en phase vapeur ».

Exemple 1

Dans un réacteur de 2 litres équipé d'un système d'agitation, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition on introduit :

- 480 g de tournure de fonte (soit 8,14 mol de fer),
- 528 g d'eau (29,3 mol),

- 36 g de xylène (mélange d'isomères),
- 31,4 g d'acide acétique à 80 %.

On chauffe à reflux (environ 92°C) à l'aide d'un bain d'huile puis l'on maintient le milieu à reflux pendant 30 minutes.

- 5 Par l'ampoule d'addition, on introduit dans le réacteur en 3 h 30, tout en maintenant le milieu à reflux, 600 g (2,74 mol) de 2-butyl-5-nitrobenzofuranne acidifié à pH de 4 environ, par ajout de 3,3 g d'acide sulfurique à 98 %.

Pendant la coulée, la température du milieu passe de 92 à 98°C.

- 10 Après la fin de coulée, le milieu est encore maintenu à reflux pendant 5 heures.

On introduit alors, 46,5 g (0,44 mol) de carbonate de sodium pour amener le pH du milieu entre 9 et 10.

On distille alors sous pression atmosphérique, en allant jusqu'à 104°C dans la masse, 274,3 g d'eau avec 39 g de xylène.

- 15 On refroidit le milieu et on soutire la phase organique par aspiration.

On effectue 3 extractions des oxydes de fer restants dans le réacteur avec à chaque fois 175 g de xylène (mélange d'isomères).

- 20 La phase organique soutirée par aspiration et les trois phase xyléniques d'extraction sont rassemblées dans un ballon de 1 litre surmonté d'une colonne à distiller rempli d'anneaux de Raschig sur une hauteur de 8 cm.

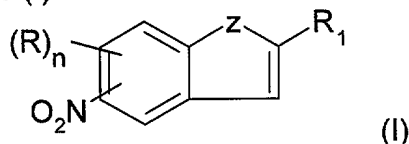
On effectue une distillation sous pression réduite, d'abord du xylène (jusqu'à 100°C dans la masse et une pression de 6 mbar), puis de la 5-amino-2-butylbenzofuranne (jusqu'à 167°C dans la masse et une pression de 2 mbar).

- 25 Après avoir distillé 4,9 g d'une fraction de tête (titrant 93,6 % en 5-amino-2-butylbenzofuranne en CPV % surface), on distille 475,6 g (2,51 mol) d'une fraction de cœur titrant 100 % en 5-amino-2-butylbenzofuranne en CPV % surface. Le rendement est de 91,7 %

Revendications

1 - Procédé de préparation d'un composé de type aminobenzofuranne ou aminobenzothiophène à partir d'un composé de type nitrobenzofuranne ou nitrobenzothiophène caractérisé par le fait que ce dernier est réduit par le fer,
 5 en milieu acide.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le composé de départ répond à la formule (I) :



10

dans ladite formule (I) :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un
 15 groupe halogénophényle,
- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R représente un atome d'hydrogène ou un substituant,
- n est un nombre égal à 0, 1, 2, ou 3, de préférence, égal à 0,
- lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du
 20 cycle benzénique peuvent former entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que R représente un atome d'hydrogène ou l'un des groupes suivants :

25

- un groupe hydroxyle,
- un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- un groupe alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à
 30 4 atomes de carbone,
- un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupe carboxamide,
- un atome d'halogène,

35

- un groupe trifluorométhyle.

4 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisé par le fait que R représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe méthoxy ou éthoxy.

5 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que R_1 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

10 6 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 5 caractérisé par le fait que Z représente un atome d'oxygène.

7 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 6 caractérisé par le fait que le groupe nitro est de préférence en position 5.

15 8 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 7 caractérisé par le fait que le composé de formule (I) est un 2-n-alkylnitrobenzofuranne, de préférence le 2-butyl-5-nitrobenzofuranne.

20 9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisé par le fait que l'on met en œuvre de la tournure de fonte.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait que la quantité de fer mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de fer et le nombre de moles de substrat varie entre 2 et 5 et de préférence entre 2,5 et 3,5.

11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé par le fait que la réduction a lieu à un pH situé entre 3 et 6, de préférence entre 4 et 5.

30 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que l'acide est choisi parmi les acides minéraux, de préférence l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et les acides organiques de préférence l'acide acétique ou propionique.

35 13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé par le fait que l'acide est l'acide acétique.

14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé par le fait que la quantité d'acide dans le milieu est telle qu'il y ait de 10^{-6} à 10^{-3} mol/l d'ions H^+ , de préférence de 10^{-5} à 10^{-4} mol/l.

5 15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que la quantité d'eau est telle que le rapport entre le nombre de moles d'eau et le nombre de moles de substrat varie entre 1 et 20 et de préférence entre 8 et 12.

10 16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que la température de réduction se situe entre $60^{\circ}C$ et $100^{\circ}C$, de préférence, entre $93^{\circ}C$ et $98^{\circ}C$.

15 17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que la réaction de réduction est mise en œuvre sous pression atmosphérique mais de préférence, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes.

18 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait que l'on charge le fer, l'eau et l'acide puis lorsque la température souhaitée est atteinte, à ajouter progressivement par exemple par coulée, le substrat nitré.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 612390
FR 0115782

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	J. BOSCH ET AL.: "A Convergent Route to 5-(Arylsulfanyl)-6-sulfonamido-3-benzofura nones" SYNTHESIS, no. 5, 2000, pages 721-725, XP002207971 STUTT GART DE * page 723 *	1-18	C07D307/81 C07D333/58 C07D307/79
Y	E. HADDOCK ET AL.: "1,2,3-Benzothiadiazoles. Part V. The Rearrangement of Diazonium Salts derived from 7-Aminobenzoisothiazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C: ORGANIC CHEMISTRY, 1971, pages 3994-3999, XP002207972 LETCHWORTH GB * page 3996, colonne 2, ligne 9 - ligne 20 *	1-18	
Y	P. A. COATES ET AL.: "Probes for Imidazoline Binding Sites: Synthesis and Evaluation of a Selective, Irreversible I2 Ligand" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, 2000, pages 605-607, XP002207973 OXFORD, GB ISSN: 0960-894X * page 606, colonne 1; figure 1 *	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D
D,Y	EP 0 471 609 A (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 février 1992 (1992-02-19) * page 31; exemple 1F * * abrégé *	1-18	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 juillet 2002		Paisdor, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115782 FA 612390**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 30-07-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0471609 A	19-02-1992	FR 2665444 A1	07-02-1992
		AT 145645 T	15-12-1996
		AU 648569 B2	28-04-1994
		AU 8142891 A	13-02-1992
		BR 9103354 A	05-05-1992
		CA 2047773 A1	07-02-1992
		CS 9102427 A3	18-03-1992
		DE 69123304 D1	09-01-1997
		DE 69123304 T2	12-06-1997
		DK 471609 T3	26-05-1997
		EP 0471609 A1	19-02-1992
		ES 2096639 T3	16-03-1997
		FI 913704 A	07-02-1992
		GR 3022593 T3	31-05-1997
		HK 1000108 A1	28-11-1997
		HU 62280 A2	28-04-1993
		HU 9500633 A3	28-12-1995
		IE 912595 A1	12-02-1992
		IL 98991 A	08-12-1995
		JP 2795759 B2	10-09-1998
		JP 4316554 A	06-11-1992
		KR 190673 B1	01-06-1999
		NO 913033 A ,B,	07-02-1992
		NZ 239232 A	26-10-1993
		OA 9513 A	15-11-1992
		PL 168044 B1	30-12-1995
		PT 98576 A ,B	30-06-1992
		SG 49205 A1	18-05-1998
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993