



(72) CAZAUX, JEAN-BERNARD, FR

(72) LE BRETON, CHRISTINE, FR

(71) SOCIÉTÉ D'EXPANSION SCIENTIFIQUE EXPANSIA, FR

(51) Int.Cl.⁶ C07C 255/53, C07C 253/20

(30) 1997/02/18 (97/01862) FR

(54) **PREPARATION DU 4-CYANO-4'-HYDROXY BIPHENYLE**

(54) **PREPARATION OF 4-CYANO-4'-HYDROXY BIPHENYL**

(57) L'invention concerne un procédé de préparation du 4-cyano-4'-hydroxy biphenyle, ledit procédé comprenant la protection du groupe hydroxy du 4-phényl-phénol, l'acylation du groupe 4-phényl-phénol protégé, la conversion de la cétone résultante en un acide, l'amidification de l'acide ainsi obtenu, la déshydratation de l'amide résultante et la déprotection du groupe hydroxy.

(57) The invention concerns a method for preparing 4-cyano-4'-hydroxy biphenyl, said method consisting in the following steps: protecting the hydroxy group of 4-phenyl-phenol, acylation of the protected 4-phenyl-phenol group, transforming the resulting ketone into an acid, amidation of the resulting acid, dehydrating the resulting amide and deprotecting the hydroxy group.

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 255/53, 253/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/37060 (43) Date de publication internationale: 27 août 1998 (27.08.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00290 (22) Date de dépôt international: 16 février 1998 (16.02.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/01862 18 février 1997 (18.02.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ D'EXPANSION SCIENTIFIQUE EXPANSIA [FR/FR]; Route d'Avignon, Boîte postale 6, F-30390 Aramon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAZAUX, Jean-Bernard [FR/FR]; 73, rue Emile Jamais, F-30390 Aramon (FR). LE BRETON, Christine [FR/FR]; 6, rue Mazan, F-84000 Avignon (FR). (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(54) Title: PREPARATION OF 4-CYANO-4'-HYDROXY BIPHENYL (54) Titre: PREPARATION DU 4-CYANO-4'-HYDROXY BIPHENYLE (57) Abstract The invention concerns a method for preparing 4-cyano-4'-hydroxy biphenyl, said method consisting in the following steps: protecting the hydroxy group of 4-phenyl-phenol, acylation of the protected 4-phenyl-phenol group, transforming the resulting ketone into an acid, amidation of the resulting acid, dehydrating the resulting amide and deprotecting the hydroxy group. (57) Abrégé L'invention concerne un procédé de préparation du 4-cyano-4'-hydroxy biphenyle, ledit procédé comprenant la protection du groupe hydroxy du 4-phényl-phénol, l'acylation du groupe 4-phényl-phénol protégé, la conversion de la cétone résultante en un acide, l'amidification de l'acide ainsi obtenu, la déshydratation de l'amide résultante et la déprotection du groupe hydroxy.		

PREPARATION DU 4-CYANO-4'-HYDROXY BIPHENYLE

L'invention concerne un procédé de préparation du 4-cyano-4'-hydroxybiphenyle. Ce composé est connu comme intermédiaire et utilisé, par exemple, dans la synthèse de monomères de polymères à cristaux liquides (GB 2002767) (J. Polym. Sci., Part C : Polymer Letters, Vol. 28, 345-355 (1990) ; J. Mater. Chem., 1993, 3(6),
5 633-642) ou pour la formation de polysiloxanes spécifiques (US 5262052).

Le 4-cyano-4'-hydroxy-biphenyle peut être préparé tel que décrit dans la demande EP 44759 ou dans J. Mater. Chem., 1993, 3(6), 633-642, par réaction du 4-bromo-4'-hydroxy-biphényle avec du cyanure de cuivre. Une autre méthode de préparation décrite dans le brevet US 5262052, consiste à faire réagir le di(4-méthoxyphényle)zinc
10 avec le 4-bromobenzonitrile en présence de $\text{Ni(PPh}_3)_4$. L'inconvénient de ces procédés est qu'ils mettent en oeuvre des agents toxiques tels que le cyanure de cuivre. L'invention a pour objet un procédé de préparation qui n'utilise pas d'agent toxique tel que le cyanure de cuivre ou qui utilise des agents moins toxiques que ceux décrits dans l'état de la technique.

15 L'invention concerne donc un procédé de préparation du 4-cyano-4'-hydroxybiphenyle, le procédé comprenant :

- la protection du groupe hydroxy du 4-phényl-phénol,
- l'acylation du groupe 4-phényl-phénol protégé,
- la conversion de la cétone résultante en un acide,
- 20 - l'amidification de l'acide ainsi obtenu,
- la déshydratation de l'amide résultante, et
- la déprotection du groupe hydroxy.

Le groupe hydroxy peut être protégé par des méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art. Le groupe hydroxy du 4-phényl-phénol peut être protégé, par exemple,

par alkylation. Le groupe alkyle peut être un groupe alkyle ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, linéaire ou ramifié ; des exemples sont les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle et t-butyle.

Toutes les méthodes d'acylation bien connues de l'homme de l'art peuvent être utilisées.

- 5 Par exemple, une acylation de Friedel-Crafts peut être mise en oeuvre.

Les réactions dans lesquelles la cétone est convertie en un acide, l'acide en un amide et l'amide en un groupe cyano par déhydratation, peuvent être mises en oeuvre en utilisant des méthodes classiques connues de l'homme de l'art. En ce qui concerne l'amidification, la méthode préférée consiste en la conversion de la fonction acide en un halogénure qui
10 est ensuite traité avec de l'ammoniac ou un amine.

La méthode de déprotection mise en oeuvre dépend du réactif utilisé pour la réaction de déprotection.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

15 **Exemple 1**

Préparation du 4-méthoxybiphényle

- On prépare la solution à 40°C de 102 g (0,6 mole) de 4-phénylphénol dans le mélange de 800 ml d'éthanol et de 200 ml d'eau ; on ajoute 48 g (1,2 mole) de soude ; on obtient une solution sur laquelle on coule, en 35 minutes, 126 g (1 mole) de sulfate de diméthyle.
20 On porte au reflux pendant 9 heures. On ajoute, à chaud, un mélange de 400 ml d'eau et 400 ml d'éthanol et on refroidit à 20°C. On essore, on lave à l'eau puis avec de l'éthanol. On obtient, après séchage, 101 g (91% de rendement) de 4-méthoxybiphényle sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 2

- 25 Préparation du 4-acétyl-4'-méthoxy biphényle

On prépare à 20°C la solution, de 87,5 g (0,656 mole) de chlorure d'aluminium dans 365 ml de 1,2-dichloroéthane. On refroidit à 0°C et on ajoute, en 15 minutes, sans dépasser 10°C, 33,6 g (0,328 mole) d'anhydride acétique pur. On obtient une solution

orangée qu'on laisse agiter pendant 50 minutes et que l'on coule ensuite en 30 minutes sur la solution de 60 g (0,326 mole) de 4-méthoxy-biphényl dans 610 ml de 1,2-dichloroéthane. On obtient une solution rouge foncé que l'on porte au reflux pendant 4 heures. On refroidit à 0°C et on coule le milieu réactionnel sur 300 ml d'acide
5 chlorhydrique 3N. On décante et on re-extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane (3 x 100 ml). On lave les phases organiques jointes avec de l'eau (3 x 100 ml), et on élimine les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu par 450 ml d'éthanol, on refroidit, on essore, on lave avec de l'éthanol glacé (2 x 100 ml).

On obtient, après séchage, 47,9 g (65% de rendement) de 4-acétyl-4'-méthoxy biphényle
10 sous forme d'une poudre beige.

Exemple 3

Préparation de l'acide 4'-méthoxy-4-biphénylcarboxylique

On prépare une solution à 0°C de 64,7 g (1,61 mole) de soude dans 560 ml d'eau. On ajoute successivement 69,9 g (0,44 mole) de brome puis 260 ml de 1,4-dioxane. On
15 obtient une solution jaune que l'on refroidit à 0°C et que l'on ajoute en 10 minutes, sans dépasser 10°C, à la suspension de 28 g (0,12 mole) de 4'-acétyl-4-méthoxy-biphényle dans le mélange de 750 ml de 1,4 -dioxane et de 510 ml d'eau. On laisse agiter pendant 1 heure vers 20°C, on ajoute une solution de 15,5 g de sulfite de sodium dans 160 ml d'eau et on porte au reflux pendant 10 minutes. On ajoute 76 ml d'acide chlorhydrique
20 concentré et on laisse agiter, tout en refroidissant, pendant 1 heure. On essore, on lave à l'eau et on sèche à 50°C. On obtient 25,5 g d'acide 4'-méthoxy-4-biphényl carboxylique sous forme d'une poudre blanche (rendement : 93%).

Exemple 4

Préparation de la 4'-méthoxy-4-biphényl carboxamide

25 On ajoute 18 ml (0,24 mole) de chlorure de thionyle à la solution de 23,4 g (0,1 mole) d'acide 4-méthoxy-4-biphényl carboxylique dans 200 ml de toluène anhydre et on porte à ébullition au reflux pendant 7 heures. On élimine le chlorure de thionyle en excès par distillation sous pression réduite. On introduit de l'ammoniac, jusqu'à réaction complète. On ajoute 250 ml d'eau, on essore, on lave à l'eau et on sèche. On obtient 20,3 g de
30 4'-méthoxy-4-biphényl carboxamide sous forme de cristaux blancs (rendement : 87%).

Exemple 5

Préparation du 4-cyano-4'-méthoxy-biphényle

On ajoute une suspension fine de 44,2 g (0,24 mole) de 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine dans 190 ml de DMF à une suspension de 20 g (0,09 mole) de 4'-méthoxy-4-biphényl carboxamide dans 370 ml de DMF et on laisse agiter pendant 20 heures. On ajoute sur le milieu réactionnel un mélange de 300 ml d'eau et 200 g de glace pilée et on extrait par du chlorure de méthylène (3 x 100 ml). On lave les extraits organiques rassemblés par de l'eau (2 x 200 ml), on sèche sur sulfate de magnésium et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On reprend l'extrait sec par 80 ml d'éthanol et on laisse agiter pendant 15 minutes. On fait cristalliser par ajout de 200 ml d'heptane et on refroidit à température ambiante, sous agitation. On essore, on lave par de l'heptane. On obtient, après séchage, 13,7 g de 4-cyano-4'-méthoxy biphényl sous forme d'une poudre beige (rendement : 72,5%).

Exemple 6

15 Préparation du 4-cyano-4'-hydroxy-biphényle

On porte à 200°C pendant 2 heures le mélange de 10 g de 4-cyano-4-méthoxy biphényle et de 30 g de chlorure de pyridinium. On ajoute à 110°C 50 ml de pyridine puis 50 ml d'acide chlorhydrique 1N. On extrait par du chloroforme (100 puis 25 ml). On lave les extraits organiques rassemblés par 2 fois 100 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On obtient 7 g (75% de rendement) de 4-cyano-4'-hydroxy-biphényl sous forme d'une poudre beige.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du 4-cyano-4'-hydroxybiphenyle, ledit procédé comprenant :
 - la protection du groupe hydroxy du 4-phényl-phénol,
 - l'acylation du groupe 4-phényl-phénol protégé,
 - 5 - la conversion de la cétone résultante en un acide,
 - l'amidification de l'acide ainsi obtenu,
 - la déshydratation de l'amide résultante, et
 - la déprotection du groupe hydroxy.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le groupe hydroxy est protégé par
10 alkylation.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 à 2, dans lequel la réaction d'alkylation est de type Friedel-Crafts.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel l'amidification de l'acide consiste en la conversion de la fonction acide en un halogénure puis traitement avec de
15 l'ammoniac.