



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1013120A5

NUMERO DE DEPOT : 09700982

Classif. Internat. : C07C

Date de délivrance le : 02 Octobre 2001

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 03 Décembre 1997 à 15H15 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : BAYER Aktiengesellschaft
D-51368 LEVERKUSEN(REPUBLIQUE FEDERALE D'ALLEMAGNE)

représenté(e)(s) par : de KEMMETER François, CABINET BEDE, Place de l'Alma, 3 - B
1200 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE POUR LA PREPARATION DE 2-AMINO-5-ALKYL-PHENOLS.

INVENTEUR(S) : Behre Horst, Zur Alten Linde 12, D-51519 Odenthal (DE); Steffan Guido,
Im Herzogenfeld 52, D-51519 Odenthal (DE)

PRIORITE(S) 09.12.96 DE DEA19651040

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 02 Octobre 2001
PAR DELEGATION SPECIALE :

DescriptionProcédé pour la préparation de 2-amino-5-alkyl-phénols

La présente invention concerne un procédé pour la
préparation des 2-amino-5-alkyl-phénols, des 2-amino-5-
alkyl-phénols en partie encore nouveaux, ainsi que leur
utilisation comme produits intermédiaires pour la
5 préparation d'agents de protection contre les plantes et
de produits chimiques pour la photographie.

Habituellement, la préparation de 2-amino-5-alkyl-
phénols a lieu par réduction des composés nitro
10 correspondants, les 2-nitro-5-alkyl-phénols, par exemple
par réduction électrochimique, comme décrit dans Stutts,
J. Org. Chem. 54 (1989) 3740. L'inconvénient majeur lié
à ce procédé concerne l'accessibilité des 5-alkyl-2-
nitro-phénols. Conformément au document DE-A-25 04 592,
15 la préparation du 2-méthyl-2-nitro-phénol a lieu par
exemple en passant par un grand nombre d'étapes.

On a maintenant trouvé un procédé pour la préparation de
2-amino-5-alkyl-phénols (I), qui se caractérise par le
20 fait qu'on soumet des acides 2-amino-5-alkyl-

benzènesulfoniques ou leurs sels à une hydrolyse alcaline dans un hydroxyde aqueux de métal alcalin sous une pression allant de 2 à 120 bar.

- 5 A titre de substituants alkyle préférés des composés I, on mentionnera des radicaux alkyle en C_1-C_6 , en particulier en C_1-C_4 , de manière particulièrement préférée un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe n-propyle, un groupe isopropyle, un groupe n-butyle, un groupe sec.-butyle et un
- 10 groupe tert.-butyle. Est approprié de manière particulièrement préférée, le procédé pour la préparation de 2-amino-5-méthylphénol en partant de l'acide 2-amino-5-méthyl-benzènesulfonique.
- 15 De préférence, le procédé selon l'invention a lieu à une température de 250 à 400°C, de manière particulièrement préférée de 270 à 350°C, en particulier de 280 à 330°C. Conformément au procédé selon l'invention, on prépare les composés I sous pression via une hydrolyse alcaline, la
- 20 pression étant de manière particulièrement préférée de 5 à 80 bar, en particulier de 10 à 40 bar. Ces pressions peuvent représenter la pression propre du mélange réactionnel ou bien elles peuvent être ajoutées à la pression propre par compression d'un gaz inerte, par
- 25 exemple l'azote. La pression propre du mélange réactionnel, d'une manière bien connue en principe de l'homme de métier, dépend des rapports de mélange et de concentration dans le mélange réactionnel, ainsi que de la température réactionnelle réglée. Cette dépendance vaut en particulier
- 30 pour la fraction d'eau dans le mélange réactionnel. Par conséquent, pour le cas où il y

a lieu de régler une pression dans la partie inférieure des domaines mentionnés, on peut obtenir cette pression en évacuant la vapeur d'eau du mélange réactionnel via une soupape de maintien de la pression.

5

De préférence, l'hydrolyse alcaline a lieu dans un hydroxyde aqueux de métal alcalin. Comme hydroxyde aqueux de métal alcalin pour le procédé selon l'invention, sont par exemple appropriées des solutions
10 aqueuses d'hydroxyde de sodium ou d'hydroxyde de potassium, de préférence des mélanges d'hydroxyde de sodium et d'hydroxyde de potassium, en particulier l'hydroxyde de potassium. De manière particulièrement préférée, on sélectionne des solutions aqueuses
15 possédant une concentration de 50% en poids ou plus d'hydroxyde alcalin, rapportés au poids total du mélange réactionnel mis en oeuvre pour l'hydrolyse alcaline. De manière particulièrement préférée, on mentionnera une concentration de 50 à 96% en poids, de manière tout
20 particulièrement préférée de 70 à 95% en poids, en particulier de 75 à 90% en poids.

En l'occurrence, on mesurera de préférence la quantité de l'hydroxyde alcalin utilisé de telle sorte que soient
25 présentes dans le mélange réactionnel mis en oeuvre pour l'hydrolyse alcaline (c'est-à-dire avant l'hydrolyse), de 3 à 25 moles, de préférence de 5 à 20 moles, en particulier de 7 à 15 moles d'hydroxyde de métal alcalin pour 1 mole de 2-amino-5-alkyl-benzènesulfonate de métal
30 alcalin. Les quantités molaires mentionnées de l'hydroxyde de métal alcalin se rapportent en l'occurrence au groupe sulfonate; par ce terme, on entend de préférence le sel de sodium ou de potassium de l'acide 2-amino-5-alkyl-benzènesulfonique.

De préférence, la préparation des acides 2-amino-5-alkyl-benzènesulfoniques, respectivement de leurs sels a lieu par sulfonation des 4-alkylanilines correspondantes avec de l'acide sulfurique. On réalise de préférence la sulfonation dans un solvant organique inerte. Les acides sulfoniques que l'on obtient en l'occurrence peuvent alors être neutralisés de manière connue pour obtenir les sulfonates correspondants. Pour autant que l'on mette en oeuvre les sels de l'acide sulfonique, une neutralisation correspondante lors du procédé selon l'invention n'est plus requise, si bien que l'on se passe d'un équivalent d'hydroxyde de métal alcalin requis à cet effet. Toutefois, la neutralisation permettant d'obtenir le sulfonate peut également avoir lieu dans le procédé selon l'invention en partant d'acides 2-amino-5-alkyl-benzènesulfoniques. En outre, conformément à l'invention, il est possible de mettre en oeuvre les acides 2-amino-5-alkyl-benzènesulfoniques ou leurs sels de métaux alcalins sous forme sèche ou sous forme humidifiée par l'eau ou encore sous forme de leurs solutions aqueuses. Etant donné qu'il est préféré de rapporter, dans le procédé selon l'invention, la masse molaire de l'hydroxyde aqueux de métal alcalin au groupe sulfonate, lorsqu'on met en oeuvre l'acide libre 2-amino-5-alkyl-benzènesulfonique, respectivement lorsqu'on met en oeuvre des mélanges de sulfonation contenant ces acides, il y a lieu de prendre en compte une quantité supplémentaire d'hydroxyde alcalin qui suffit pour la neutralisation complète de tous les groupes acides.

Bien entendu, la réaction peut également avoir lieu en présence de solvants organiques inertes, par exemple la décaline.

L'isolation des 2-amino-5-alkyl-phénols à partir du mélange réactionnel alcalin peut avoir lieu de différentes manières. A titre d'exemples, on mentionnera deux variantes A) et B).

5

Variante A):

On dilue avec de l'eau le mélange réactionnel alcalin préparé conformément au procédé selon l'invention et on le règle de préférence avec un acide minéral à une
10 valeur de pH de 2,5 à 8,5, de préférence de 3 à 7, en particulier de 4 à 6 pour libérer le 2-amino-5-alkyl-phénol hors du sel de métal alcalin qui se forme dans un premier temps dans la masse fondue alcaline. A titre d'acides minéraux, on peut utiliser par exemple l'acide
15 chlorhydrique et/ou l'acide sulfurique. La quantité d'eau mise en oeuvre pour diluer le mélange réactionnel alcalin est sélectionnée de préférence dans le procédé selon l'invention de telle sorte que les sels de métaux alcalins, par exemple le sulfate de sodium et/ou le
20 chlorure de sodium et/ou le sulfate de potassium et/ou le chlorure de potassium, qui se sont formés lors du réglage de la valeur de pH mentionnée ci-dessus, soient présents sous forme dissoute lors de l'isolation du 2-amino-5-alkyl-phénol préparé conformément au procédé
25 selon l'invention.

Variante B):

On dilue avec de l'eau le mélange réactionnel alcalin préparé conformément au procédé selon l'invention et on
30 le règle de préférence avec un acide minéral à température élevée à une valeur de pH de 0 à 2,5. En l'occurrence, on transforme le 2-amino-5-alkyl-phénol qui s'est formé dans le procédé selon l'invention en une sel d'amine hydrosoluble (chlorhydrate et/ou
35 hydrogénosulfate) et le sulfite de métal alcalin qui

- s'est également formé, se décompose en libérant du dioxyde de soufre. A titre d'acides minéraux, on peut mettre en oeuvre par exemple l'acide chlorhydrique et/ou l'acide sulfurique. La quantité d'eau utilisée pour la dilution du mélange réactionnel alcalin est sélectionnée de préférence dans le procédé selon l'invention de telle sorte que les sels de métaux alcalins qui se forment lors de l'acidification, tels que par exemple le sulfate de sodium et/ou le chlorure de sodium et/ou le sulfate de potassium et/ou le chlorure de potassium, soient présents sous forme dissoute. En procédant à une neutralisation partielle, le cas échéant après une clarification préalable sur du charbon activé, jusqu'à ce que l'on obtienne une valeur de pH de 2,5 à 8,5, de préférence de 3 à 7, en particulier de 4 à 6, le 2-amino-5-alkyl-phénol précipite et on l'isole de la manière habituelle, par exemple par filtration et lavage à l'eau.
- De préférence, on obtient les 2-amino-5-alkyl-phénols qui ont été préparés conformément au procédé selon l'invention en suivant la voie correspondant à la variante B). Ci-après, on explique en détail le procédé selon l'invention dans sa forme de réalisation préférée:
- On fait réagir le sel de sodium de l'acide 2-amino-5-méthyl-benzènesulfonique avec du KOH à raison de 80% en poids pour obtenir le sel de potassium du 2-amino-5-méthyl-phénol (300°C; 15 à 20 bar; 3 heures), le rapport molaire du KOH à l'acide 2-amino-5-méthyl-benzènesulfonique s'élevant de préférence de 10:1 à 15:1. On dilue le mélange réactionnel par détente directe à 300°C sur un dépôt préalable d'eau ou via introduction d'eau par pompage dans l'autoclave après refroidissement préalable, à une température d'environ

200°C, pour obtenir une teneur d'environ 5% en poids en 2-amino-5-méthyl-phénol. On introduit de manière dosée, dans un milieu aqueux, la suspension alcaline de sel de potassium du 2-amino-5-méthyl-phénol résultante
5 simultanément avec 36% en poids de HCl aqueux à 90°C et à une valeur de pH de 0,5 à 1,0. A partir de la solution aqueuse résultante, environ 4% en poids de chlorhydrate de 2-amino-5-méthyl-phénol, on chasse complètement le SO₂ en utilisant de l'azote ou en appliquant un vide, on
10 clarifie le cas échéant la solution avec du charbon A pour éliminer les constituants goudronneux et on précipite le 2-amino-5-méthyl-phénol par neutralisation de la solution chlorhydrique, par exemple avec de la lessive de soude aqueuse, à une valeur de pH de 4,5 à
15 6,0 et on l'isole de la manière habituelle, par exemple par filtration et lavage à l'eau.

On peut effectuer le procédé selon l'invention en discontinu et en continu.

20

L'invention concerne en outre les 2-amino-5-alkyl-phénols encore nouveaux dans lesquels le terme "alkyle" représente un groupe alkyle en C₂-C₆, en particulier un groupe alkyle en C₂-C₄.

25

L'invention concerne en outre l'utilisation des composés I comme sous-produits pour la préparation d'agents de protection des plantes et de matériaux photographiques. De manière particulièrement préférée, on utilise les
30 composés I comme produits intermédiaires pour la préparation de copulants chromogènes.

De manière particulièrement préférée, on met en oeuvre les composés I préparés conformément au procédé selon
35 l'invention, sous forme de sous-produits pour la

préparation d'agents de protection des plantes ou, en particulier, pour la préparation de copulants chromogènes.

- 5 Pour la préparation de copulants chromogènes, on fait réagir les 2-amino-5-alkyl-phénols I, de préférence avec un chlorure d'acide, pour obtenir un amide.

Exemple 1

On garnit un autoclave en nickel de 1,3 litre successivement avec 1050 g de KOH à 80% (15,0 moles) et
5 avec 187 g d'acide 2-amino-5-méthyl-benzènesulfonique sous forme d'acide libre à 100% (M 187, 1,0 mole). Après purge avec de l'azote, on chauffe le mélange réactionnel (suspension) pendant un laps de temps d'environ 2 heures à une température de 300°C, l'agitateur n'étant mis en
10 circuit qu'à partir de 180°C, et on poursuit l'agitation pendant environ 5 heures à 300°C et sous une pression de 15 à 20 bar. Après refroidissement à 100°C, on vide l'autoclave de manière quantitative et on place le mélange réactionnel sur un dépôt préalable de 1000 g
15 d'eau. On introduit de manière dosée la solution alcaline résultante de sel de sodium du 2-amino-5-méthyl-phénol possédant une teneur d'environ 3,5% en poids en 2-amino-5-méthyl-phénol (M 123; par HPLC) simultanément avec 1700 g de HCl à 37% (17,2 moles) à
20 100°C et à une valeur de pH de 0,5 à 1,0, pendant un laps de temps d'environ 1 heure, dans un dépôt préalable de 200 g d'eau. Après élimination complète de SO₂ en utilisant de l'azote, on clarifie la solution chlorhydrique résultante de chlorhydrate du 2-amino-5-
25 méthylphénol possédant une teneur d'environ 1,7% en poids en 2-amino-5-méthyl-phénol (M 123; par HPLC) pour éliminer les constituants goudronneux avec 20 g de charbon A à 100°C. A partir de la solution clarifiée, on précipite alors à 60°C sous l'atmosphère d'un gaz de
30 protection (azote) le 2-amino-5-méthyl-phénol par addition de NaOH à 50% jusqu'à ce que l'on obtienne une valeur de pH de 4,5 à 5,0, et on agite la suspension aqueuse résultante du 2-amino-5-méthyl-phénol pour la refroidir à 20°C à raison de 10 K/h.

On isole le produit manifestant un bon pouvoir filtrant via un entonnoir-filtre en verre, on le lave avec au total 70 g d'eau froide, en deux portions égales, et on le sèche sous vide (100 mbar) à 40°C.

5

On obtient:

74 g du 2-amino-5-méthyl-phénol.

La composition du produit isolé, déterminée par HPLC est
10 la suivante:

99,8% en poids du 2-amino-5-méthyl-phénol

0,1% en poids de la 4-méthyl-pyrocatechine

0,1% en poids de composés inconnus.

15 Le rendement en 2-amino-5-méthyl-phénol représente 60% de la théorie rapportés à l'acide 2-amino-5-méthyl-benzènesulfonique mis en oeuvre.

Revendications

1. Procédé pour la préparation de 2-amino-5-alkyl-phénols, caractérisé en ce qu'on soumet des acides
5 2-amino-5-alkyl-benzènesulfoniques ou leurs sels à une hydrolyse alcaline dans un hydroxyde aqueux de métal alcalin sous une pression allant de 2 à 120 bar.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le terme "alkyle" représente un groupe alkyle
10 en C₁-C₄, en particulier un groupe méthyle.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse alcaline a lieu à une température de 250 à 400°C, de préférence de 270 à 350°C, en
15 particulier de 280 à 300°C.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse alcaline a lieu dans un hydroxyde aqueux de métal alcalin possédant une concentration
20 en alcali de 50 pour cent en poids ou plus, en particulier de 50 à 96 pour cent en poids, de manière particulièrement préférée de 75 à 90 pour cent en poids rapportés au poids total du mélange réactionnel mis en oeuvre pour l'hydrolyse
25 alcaline.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse alcaline a lieu dans un hydroxyde aqueux de métal alcalin, la quantité de l'hydroxyde alcalin étant mesurée de telle sorte que sont
30 présentes dans le mélange réactionnel mis en oeuvre pour l'hydrolyse alcaline, de 3 à 25 moles d'hydroxyde de métal alcalin, de préférence de 5 à 20 moles, en particulier de 7 à 15 moles pour

1 mole du 2-amino-5-méthylbenzènesulfonate de métal alcalin.

- 5 6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les acides 2-amino-5-alkyl-benzènesulfoniques mis en oeuvre ou leurs sels ont été obtenus par sulfonation des 4-alkylanilines correspondantes avec de l'acide sulfurique et éventuellement par neutralisation ultérieure.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 6851
BE 9700982

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
A	EUGEN MÜLLER AND OTTO BAYER: "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. VII/3b", HOUBEN-WEYL METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, GEORGE THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, VOL. VI/1C, NR. 1, PAGES 202-226 XP002158324 * page 218 *	1	C07C213/00 C07C215/76
A	EP 0 092 772 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 2 novembre 1983 (1983-11-02) * revendications *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
			C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 janvier 2001		Sánchez García, J.M.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
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 antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 03 82 (P04C48)

BO 6851
BE 9700982

23-01-2001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0092772 A	02-11-1983	JP 1809966 C	27-12-1993
		JP 2035732 B	13-08-1990
		JP 58185532 A	29-10-1983
		CA 1235432 A	19-04-1988
		DE 3364658 D	28-08-1986
		ES 521743 D	01-07-1984
		ES 8406409 A	01-11-1984
		KR 8700494 B	12-03-1987
		US 4633024 A	30-12-1986