

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①1 N° de publication :

**2 647 440**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

**89 06842**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 07 C 37/62, 39/27, 41/22; C 07 C 43/225,  
69/84; C 07 B 39/00.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25 mai 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 48 du 30 novembre 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *POTASSE ET PRODUITS CHIMIQUES*  
— FR.

⑦2 Inventeur(s) : Isabelle Jouve ; Jean-Roger Desmurs ;  
Yves Sanchez ; Gérard Kille.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Philippe Dubruc, Rhone-Poulenc Chimie  
service brevets chimie.

⑤4 Procédé de bromation d'un dérivé du phénol.

⑤7 L'invention concerne la bromation en ortho de dérivés du  
phénol du type gaïacol par exemple.

Cette bromation s'effectue en faisant réagir le produit à  
bromer avec un hypobromite éventuellement en présence  
d'une amine primaire ou secondaire.

**FR 2 647 440 - A1**

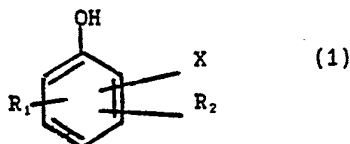
D

1.

PROCEDE DE BROMATION D'UN DERIVE DU PHENOL

La présente invention concerne la bromation d'un dérivé du  
phénol de formule (1)

5



10

dans laquelle X représente l'hydrogène, OH, un radical alcoxy  
CH<sub>2</sub>OH, CHO, CO<sub>2</sub>R, R étant un radical alkyle, alcényle, alkyloxy, ces  
radicaux pouvant être linéaires ou ramifiés, cycloalkyle,  
cycloalcényle, alkylcycloalcényle, benzyle, amine, terpénique, ou un  
15 radical alcoxy, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont identiques ou différents et  
représentent l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, acyle ou  
alcoxy, au moins un de X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> n'étant pas l'hydrogène.

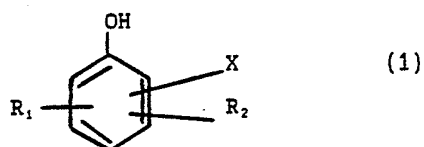
Le problème qui se pose pour la bromation de tels produits est  
double. D'une part, en effet, on veut obtenir généralement un dérivé  
20 monobromé et non pas dibromé. D'autre part, cette bromation doit  
être régio-sélective car on désire préparer essentiellement le  
dérivé bromé en ortho. On peut indiquer à ce sujet qu'une bromation  
d'un produit tel que le gaïacol par le brome donne 80 % de dérivé  
bromé en para et 20 % de dérivé bromé en ortho seulement.

25 L'objet principal de l'invention est donc un procédé  
permettant en particulier une monobromation en ortho avec un  
rendement acceptable. Or, la Demanderesse s'est aperçue que le  
problème pouvait être résolu en utilisant un agent bromant  
spécifique.

30 Dans ce but, le procédé selon l'invention de bromation d'un  
dérivé du phénol est caractérisé en ce qu'on fait réagir avec un  
hypobromite un substrat de formule

35

2.



5

dans laquelle X représente l'hydrogène, OH, un radical alcoxy, CH<sub>2</sub>OH, CHO, CO<sub>2</sub>R, R étant un radical alkyle, alcényle, alkyloxy, ces radicaux pouvant être linéaires ou ramifiés, cycloalkyle, cycloalcényle, alkylcycloalcényle, benzyle, amine, terpénique, R<sub>1</sub> et  
 10 R<sub>2</sub> sont identiques ou différents et représentent l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, acyle ou alcoxy, au moins un de X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> n'étant pas l'hydrogène.

Dans ces conditions, on obtient un dérivé monobromé en ortho avec un rendement d'au moins 30% et d'au moins 40% selon des modes  
 15 de réalisation préférés de l'invention.

D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture de la description et des exemples concrets qui vont suivre.

Le produit ou substrat de départ est un dérivé du phénol répondant à la formule 1 ci-dessus.  
 20

L'invention s'applique particulièrement bien aux produits pour lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont en position méta et aussi à ceux pour lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent tous les deux l'hydrogène.

On notera, que comme produit de départ particulièrement  
 25 intéressant on peut utiliser ceux pour lesquels X est un radical alcoxy, et entre autres ceux pour lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont l'hydrogène, et plus particulièrement ceux pour lesquels X est en position ortho, notamment parmi ceux-ci le gaiacol (X = OCH<sub>3</sub>).

Comme autres produits de départ intéressants, on peut  
 30 mentionner aussi les salicylates, c'est-à-dire les produits pour lesquels X dans la formule (1) est un radical CO<sub>2</sub>R, R étant tel que défini plus haut.

On peut citer à titre d'exemple les produits pour lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tous les deux l'hydrogène et notamment les salicylates de  
 35 n-hexyle, de benzyle, de méthyle, d'anyle, d'isoanyle, d'éthyl-2

## 3.

hexyle, de cis-hexen-3 yle-1, de glycol, de prenyle, d'éthyl-2 butyle, de méthyl-2 pentyle, de monométhylamine, de triméthyl 3,3,5 cyclohexyle, d'isopropyl-2 cyclohexyle, de bêta-isopropoxyéthyle, de bronyle.

- 5 Une caractéristique essentielle du procédé de l'invention est la nature de l'agent bromant.

Selon l'invention, cet agent bromant est un hypobromite. Généralement, on utilise un hypobromite d'un métal alcalin plus particulièrement l'hypobromite de sodium.

- 10 Par ailleurs, il existe une variante de l'invention qui permet d'augmenter le rendement en produit bromé.

Cette variante consiste à conduire la réaction de bromation en présence de l'hypobromite et d'un composé supplémentaire.

- 15 Ce composé peut être choisi tout d'abord dans le groupe des amines primaires ou secondaires notamment des amines aliphatiques, plus particulièrement des alkylamines. On citera à titre d'exemple de ces dernières celles pour lesquelles le radical ou les radicaux alkyles sont le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, le n-butyle, l'isobutyle, le cyclohexyle, le tertibutyle.

- 20 Ce composé peut aussi être choisi dans le groupe des imides, des lactames, des amides ainsi que les dérivés de l'urée et les acides cyanurique et isocyanurique.

En ce qui concerne les imides, on peut citer le succinimide, le phtalimide, la saccharine.

- 25 Pour les lactames, on peut mentionner le caprolactame.

Parmi les amides, on peut utiliser plus particulièrement l'acétamide, les sulfonamides comme la tosylsulfonamide.

Pour les dérivés de l'urée, on peut employer des uréines, des uréides ou des dérivés cycliques de ceux-ci comme l'hydantoïne.

- 30 Généralement, la réaction est conduite en milieu aqueux, l'hypobromite étant généralement introduit sous forme d'une solution aqueuse.

Toutefois, il est possible de travailler dans un milieu biphasique.

- 35 Le produit à bromer est présent en solution dans un solvant, la seconde phase, phase aqueuse, étant par exemple celle de la solution aqueuse d'hypobromite.

## 4.

Comme solvant on pourra utiliser les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques halogénés ou non, les éthers.

On peut citer à ce sujet le tétrachlorure de carbone, le dichlorométhane, le chloroéthane, le dichlorobenzène.

Pour les éthers, on peut mentionner plus particulièrement l'éther isopropylique, l'oxyde de butyle, l'oxyde d'hexyle.

Un mode de réalisation particulière peut être mentionné. Il consiste à former un milieu biphasique comprenant d'une part le solvant du type ci-dessus et le substrat de départ, et d'autre part comme deuxième phase de l'eau et le composé supplémentaire décrit précédemment. La réaction est mise en oeuvre en injectant l'hypobromite dans la phase aqueuse.

De préférence, on maintient la phase aqueuse à un pH voisin de la neutralité.

Un autre mode de réalisation consiste à former un milieu biphasique comprenant un solvant organique du type précité et une phase aqueuse avec l'hypobromite et le composé supplémentaire. La réaction est mise en oeuvre en introduisant dans le solvant le produit à bromer.

La réaction se fait généralement à une température voisine de l'ambiante.

La concentration en dérivé du phénol (produit de départ) est habituellement comprise entre 0,1 et 10 moles/l.

Le procédé de l'invention est particulièrement avantageux pour réaliser une monobromation auquel cas on utilise en général une quantité d'agent bromant comprise entre 0,8 et 1,2 équivalent de brome réactif.

D'une manière générale, la quantité de composé supplémentaire utilisé avec l'hypobromite peut varier dans de larges proportions. Cette quantité peut ainsi aller de 0,01 à 10 moles plus particulièrement 0,1 à 1 mole par mole de produit de départ à bromer.

Ce procédé est aussi très avantageux pour effectuer la bromation en ortho des substrats de formule (1) pour lesquels bien entendu il existe une position libre en ortho du groupement OH.

5.

Une fois la réaction terminée, on peut séparer le produit du milieu réactionnel par tout moyen connu après, le cas échéant, traitement classique pour le passage de sa forme sel à la forme recherchée. Un exemple de traitement consiste à ajouter une solution  
5 acide au milieu réactionnel et à augmenter la température afin d'hydrolyser le précipité formé au cours de la réaction.

Des exemples concrets mais non limitatifs vont maintenant être donnés.

Dans ces exemples, T T désigne le Taux de Transformation,  
10 c'est-à-dire le rapport :

$$\frac{\text{nombre de moles transformées}}{\text{nombre de moles engagées}}$$

Il définit la quantité de produit de départ transformé lors de  
15 la réaction.

R R désigne le Rendement de la réaction, c'est-à-dire le rapport  
:

$$\frac{\text{nombre de moles obtenues}}{\text{nombre de moles théoriques}}$$

20

Il indique le pourcentage d'un composé présent dans le mélange réactionnel.

R T désigne le Rendement par rapport au produit transformé soit le rapport :

$$\frac{R R}{T T}$$

Il traduit la sélectivité d'une réaction pour un composé.

30 EXEMPLE 1

On additionne une solution d'hypobromite de sodium contenant 0,075 moles de Br<sup>-</sup> (dosé par iodométrie) à une solution de 9,3 g (0,075 moles) de gaïacol dissous dans 100 ml d'éther isopropylique. L'agitation est maintenue pendant quatre heures à une température  
35 comprise entre 15 et 20°C. Le mélange est traité avec 100 ml d'acide sulfurique 2N à 50°C. La phase organique est lavée et séchée une nuit sur chlorure de calcium.

6.

On obtient un liquide brun qui est analysé par HPLC et CPG. Les résultats sont les suivants :

T T = 63,2%  
 Bromo-6 gaïacol R R = 20,8% R T = 32,9%  
 5 Bromo-4 gaïacol R R = 3,8%

On peut noter que le rapport bromo-6 est de 5,47  
 bromo-4

10 Il s'agit d'une valeur intéressante dans la mesure où il s'agit de produits dont la séparation pose le plus de problèmes.

#### EXEMPLE 2

Cet exemple décrit une bromation en présence d'une amine.

15 La bromation se fait en milieu biphasique, en présence de différentes concentrations molaires en tertiobutylamine et en utilisant l'hypobromite de sodium comme agent bromant.

0,075 moles (9,3 g) de gaïacol plus différentes quantités de tertiobutylamine sont solubilisées dans 100 ml d'éther isopropylique et 20 ml d'eau.

20 0,075 moles d'hypobromite sont additionnées goutte à goutte. On laisse sous agitation pendant 4 heures.

La température est maintenue entre 15 et 20°C. Le composé est hydrolysé avec 50 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 4N à 50°C.

La phase organique est lavée et séchée sur chlorure de calcium.

25 Les produits sont séparés par CPG et HPLC et identifiés par interprétation des spectres RMN.

Pour 1/8 de mole d'amine par mole de gaïacol, les résultats sont les suivants :

T T = 64,1%  
 30 Bromo-6 gaïacol R R = 27% R T = 42%  
 Bromo-4 gaïacol R R = 6,9%

Pour 1/4 de mole d'amine par mole de gaïacol, les résultats sont les suivants :

35 T T = 66,7%  
 Bromo-6 gaïacol R R = 30,9% R T = 46,4%  
 Bromo-4 gaïacol R R = 6,7%

7.

Pour 1/2 mole d'amine par mole de gaïacol, les résultats sont les suivants :

T T = 79%

5 Bromo-6 gaïacol R R = 44,1% R T = 55,8%

Bromo-4 gaïacol R R = 11%

### EXEMPLE 3

Cet exemple décrit une réaction par addition du gaïacol à une  
10 solution d'hypobromite contenant une amine.

Une solution aqueuse d'hypobromite contenant 0,075 mole de Br<sup>-</sup>  
et 30 ml d'éther isopropylique est refroidie à 0°C. On y ajoute  
d'abord 0,7 g de tertibutylamine, puis 9,3 g de gaïacol, celui-ci  
étant solubilisé dans 70 ml d'éther isopropylique. La température  
15 est maintenue à 0°C. L'excès de brome réactif est neutralisé par du  
sulfite de sodium à 10%. Le mélange est traité avec 50 ml d'acide  
sulfurique 4N à 50°C. la phase organique est lavée et séchée une  
nuit sur chlorure de calcium. Elle est ensuite analysée par CPG.

On obtient pour le bromo-6 gaïacol un R T de 61,8%.

20

25

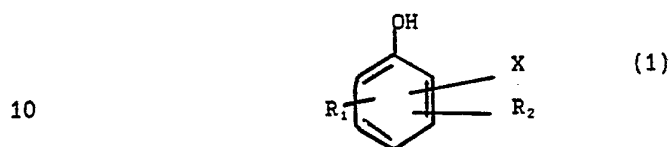
30

35



REVENDEICATIONS

1. Procédé de bromation d'un phénol ou d'un dérivé du phénol  
 5 caractérisé en ce qu'on fait réagir avec un hypobromite un  
 substrat de formule :



dans laquelle X représente l'hydrogène, OH, un radical alcoxy,  
 CH<sub>2</sub>OH, CHO, CO<sub>2</sub>R, R étant un radical alkyle, alcényle, alkyloxy,  
 ces radicaux pouvant être linéaires ou ramifiés, cycloalkyle,  
 15 cycloalcényle, alkylcycloalcényle, benzyle, amine, terpénique,  
 glycolique, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont identiques ou différents et  
 représentent l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle, acyle  
 ou alcoxy, au moins un de X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> n'étant pas l'hydrogène.

- 20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on  
 utilise un hypobromite d'un métal alcalin notamment de sodium.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on  
 conduit la réaction de bromation en présence en outre d'un  
 25 composé supplémentaire choisi dans le groupe comprenant les  
 amines primaires ou secondaires.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce  
 qu'on conduit la réaction de bromation en présence en outre d'un  
 30 composé supplémentaire choisi dans le groupe comprenant les  
 imides, les lactames, les amides, les dérivés de l'urée et les  
 acides cyanurique et isocyanurique.
5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé  
 35 en ce qu'on conduit la réaction de bromation dans un milieu  
 biphasique comprenant un solvant et de l'eau.

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on réalise une bromation en ortho du substrat de formule (1).
- 5 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait réagir un substrat de formule (1) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont en position méta.
8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé  
10 en ce qu'on fait réagir un substrat de formule (1) dans laquelle  $R_1 = R_2 = H$ .
9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé  
15 en ce qu'on fait réagir un substrat de formule (1) dans laquelle X est un radical alcoxy.
10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé  
20 en ce qu'on fait réagir un substrat de formule (1) dans laquelle X est en position ortho.

20

25

30

35