

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 10 juin 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 11 décembre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SANOFI, société anonyme.* — FR.

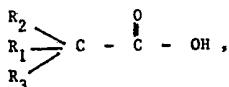
⑦2 Inventeur(s) : Michel Bouisset, André Bousquet et Alain Heymes.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Procédé pour la fixation de groupes alkyles, alkényles, cycloalkyles ou aralkyles sur une chaîne carbonée portant un groupement fonctionnel.

⑤7 L'invention se rapporte à un procédé de préparation d'acides de formule générale



dans laquelle R₁ et R₃ représentent l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₅, éventuellement substitué par un groupement aryloxy, un radical alkényle en C₂-C₅, un radical cycloalkyle, un radical aryle, ou un radical aralkyle, R₂ représente l'un des radicaux définis pour R₃ ci-dessus, procédé selon lequel :

- dans une première étape, on forme un carbanion, par réaction d'un acide carboxylique sous forme de sel de métal alcalin avec le diéthylamidure de lithium dans un hydrocarbure aromatique;
- dans une seconde étape, on fait réagir ledit carbanion avec un halogénure approprié, dans un hydrocarbure aromatique;
- puis, on libère l'acide désiré par action d'un acide fort.

FR 2 599 737 - A1

D

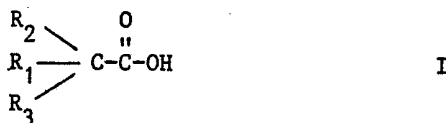
- 1 -

PROCEDE POUR LA FIXATION DE GROUPES ALKYLES, ALKENYLES, CYCLOALKYLES
OU ARALKYLES SUR UNE CHAINE CARBONEE PORTANT UN GROUPEMENT
FONCTIONNEL

5 La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à un
procédé permettant la fixation sur une chaîne carbonée, portant un grou-
pement fonctionnel, de substituants pouvant être des radicaux alkyles,
alkényles, cycloalkyles ou aralkyles.

10 Plus précisément, l'invention vise un procédé pour la fixation, par
substitution sur une chaîne carbonée portant un groupement carboxylate et
comportant au moins un proton en position α par rapport à ce groupement
carboxylate, d'au moins un groupement choisi parmi les radicaux alkyles,
linéaires ou ramifiés, éventuellement substitués par un groupement aryloxy
ou encore parmi les radicaux alkényles, linéaires ou ramifiés, cyclo-
alkyles ou aralkyles.

15 Ainsi, sous son aspect le plus général, le procédé de l'invention
vise l'obtention d'acides α -mono-, $\alpha\alpha'$ -di- ou $\alpha\alpha'\alpha''$ -tri-substitués de
formule générale :



20

25 dans laquelle : R_1 et R_3 , qui sont identiques ou différents, représentent
l'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5
atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupement aryloxy tel
qu'un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle,
n-pentyle, phénoxypropyle ou (diméthyl-2,5 phénoxy)-3 propyle, ou R_1 et
 R_3 , identiques ou différents,

représentent un radical alkényle, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone, tel que allyle, un radical cycloalkyle, tel que cyclohexyle, un radical aryle, tel que phényle ou un radical aralkyle dans lequel le reste alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone, tel que benzyle,

5 R_2 représente l'un des radicaux définis pour R_3 ci-dessus.

Selon une application particulière, le procédé de l'invention concerne la préparation des composés de formule I dans laquelle au moins deux des radicaux R_1 , R_2 et R_3 représentent un radical n-propyle, c'est-à-dire l'acide di-n-propylacétique et l'acide tri-n-propylacétique.

10 De même, l'invention vise en particulier la préparation de l'acide diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 valérique.

Ces composés ainsi que leurs procédés de préparation, sont bien connus.

15 Ainsi, l'acide di-n-propylacétique ou acide valproïque est décrit dans le BSM No. 2442 M et largement utilisé pour ses propriétés neurotropes en particulier ses propriétés anticonvulsivantes.

Son sel de sodium est actuellement l'un des antiépileptiques les plus remarquables sur le marché.

20 L'acide tri-n-propylacétique est également connu pour ses propriétés anticonvulsivantes qui ont été décrites pour son sel sodique dans le brevet français No. 2.209.555.

Quant à l'acide diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 valérique ou gemfibrozil, il s'agit également d'un composé connu et commercialisé pour ses propriétés antilipoprotéïnémiques.

25 On connaît des procédés permettant la préparation d'acides carboxyliques α -substitués par fixation d'un groupement substituant en position α du radical carboxylique d'une chaîne carbonée après passage transitoire par un carbanion.

30 De tels procédés ont été décrits ou suggérés en particulier pour la préparation de l'acide di-n-propylacétique.

35 Par exemple, selon le brevet espagnol No. 419.781, on obtient l'acide di-n-propylacétique à partir d'acide valérique par réaction avec le n-butyl lithium pour former un dianion que l'on fait réagir avec le bromure de n-propyle, l'ensemble de ces opérations se déroulant dans le tétrahydrofuranne.

Ce procédé nécessite l'utilisation de deux équivalents de n-butyl lithium ce qui, compte tenu du coût de ce réactif, entâche la crédibilité d'un tel procédé sur le plan industriel. En outre, le n-butyl lithium est reconnu pour être un réactif dangereux à manipuler car inflammable.

5 Le tétrahydrofurane présente également un inconvénient, celui d'être décomposé de manière générale par les organométalliques, dont les organolithiens, entraînant notamment dans le milieu réactionnel, la formation d'impuretés nuisibles à la qualité du produit final.

10 De plus, le tétrahydrofurane est un solvant coûteux dont, en particulier, la solubilité totale dans l'eau rend la récupération difficile et onéreuse.

On a également décrit dans le brevet français No. 2.470.758 un procédé de préparation d'acides carboxyliques α -substitués, notamment des acides dialkylacétiques en particulier l'acide di-n-propylacétique.

15 Suivant ce procédé, l'acide di-n-propylacétique est obtenu par alkylation de l'acide valérique sous forme de sel en formant un carbanion à l'aide d'une base dite "base complexe", mélange d'un alcoolate de métal alcalin et d'un amidure de sodium ou de lithium et en faisant réagir ce carbanion avec le bromure de n-propyle.

20 Les solvants généralement utilisés dans ce cas sont des éthers ou des mélanges de solvants comportant notamment l'hexaméthylphosphoramide.

Les rendements en acide di-n-propylacétique obtenus par ce procédé sont cependant faibles, de l'ordre de 15 à 35%.

25 En outre, on connaît, d'après le brevet U.S. No. 3.652.612, la préparation d'acides carboxyliques α -substitués par passage transitoire à un dianion formé à partir d'un acide et de diisopropylamide de lithium dans un mélange tétrahydrofurane/hexane/hexaméthylphosphoramide puis réaction du dianion formé avec un halogénure d'alkyle.

30 L'hexaméthylphosphoramide utilisé dans les procédés antérieurs ci-dessus est cependant à proscrire autant que possible étant donné son coût, sa difficulté de récupération et son pouvoir cancérigène élevé.

35 Enfin, on a décrit dans le brevet européen No. 33.233 un procédé permettant également la préparation d'acides carboxyliques α -substitués dans un solvant apolaire et aprotique de préférence le tétrahydrofurane, procédé selon lequel on fait réagir un halogénure d'alkyle avec un

dérivé α -lithio, celui-ci étant obtenu à partir de lithium, d'une dialkyl-amine essentiellement la diisopropylamine, d'un accepteur de proton et d'un acide carboxylique par exemple l'acide propionique, de manière qu'il ne se forme pas de dialkylamidure de lithium avant contact avec
5 l'acide carboxylique de départ.

Dans le cadre de l'élaboration de la présente invention, on a tenté de préparer l'acide di-n-propylacétique selon ce dernier procédé en utilisant l'acide valérique comme acide de départ, le lithium, la diisopropylamine, le naphthalène comme accepteur d'acide et le tétrahydro-
10 furanne comme solvant.

Dans ce cas particulier, on a remarqué que le milieu réactionnel devient très rapidement épais empêchant toute agitation au stade de la formation du dianion avec pour conséquence un mauvais contact entre les réactifs et une consommation variable du lithium selon les essais
15 donnant lieu à des résultats non reproductibles. Par conséquent, l'ensemble du procédé décrit dans le brevet européen No. 33.233, notamment à partir d'acide propionique, ne peut absolument pas être transposé à l'acide valérique.

Les procédés décrits ci-dessus pour la préparation de l'acide di-n-propylacétique comportent par conséquent plusieurs inconvénients tels qu'ils rendent ces procédés inefficaces ou inutilisables sur le plan
20 industriel.

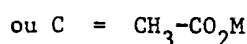
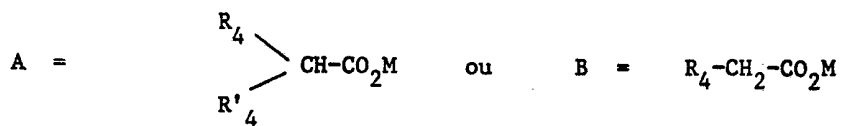
La recherche d'un procédé industriel pour la préparation d'acides carboxyliques α -substitués, en particulier l'acide di-n-propylacétique, par fixation d'un substituant en position α d'une chaîne carbonée
25 comportant un groupement carboxylique reste donc d'un intérêt indéniable.

On a maintenant trouvé, selon l'invention, qu'il est possible de préparer l'acide di-n-propylacétique et en général des acides carboxyliques α -substitués selon un tel procédé industriel en mettant en oeuvre
30 un acide carboxylique sous forme de sel, le diéthylamidure de lithium seul comme base formatrice d'un carbanion et en utilisant à chaque phase du procédé un solvant organique non polaire comme seul solvant.

Ainsi le procédé de l'invention pour la préparation des composés de formule I par fixation de groupes substituants en position α d'un
35 carbanion consiste :

a) dans une première étape :

- 5 - à faire réagir, au reflux, le diéthylamidure de lithium dans un hydrocarbure aromatique comme solvant tel que le benzène, le toluène ou les xylènes, avec une chaîne carbonée, portant un groupement carboxylate, représentée par la formule :



- 10 dans laquelle R_4 et R'_4 , qui sont identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupement aryle, ou R_4 et R'_4 , identiques ou différents, représentent un radical alkényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle, 15 un radical aryle ou un radical aralkyle dans lequel le reste alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone et M représente un atome de métal alcalin, par exemple lithium, sodium ou potassium, de manière à donner naissance transitoirement à un carbanion, et on élimine 20 la diéthylamine résultant de la décomposition du diéthylamidure de lithium, puis :

b) dans une seconde étape :

- 25 - à faire réagir ce carbanion dans un hydrocarbure aromatique comme solvant tel que le benzène, le toluène ou un xylène et à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du milieu avec un halogénure de formule générale :



II

dans laquelle X représente un atome d'halogène par exemple le chlore ou le brome et R_4 a la même signification que précédemment pour obtenir :

- 30 1) à partir de la chaîne carbonée de formule A, les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_1 et R_3 ont la signification donnée précédemment à l'exception d'hydrogène, 2) à partir de la chaîne carbonée de formule B, les sels de

métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment à l'exception d'hydrogène et R_3 représente hydrogène,

5 3) à partir de la chaîne carbonée de formule C, les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_2 a la signification donnée précédemment et R_1 et R_3 , représentent chacun hydrogène,

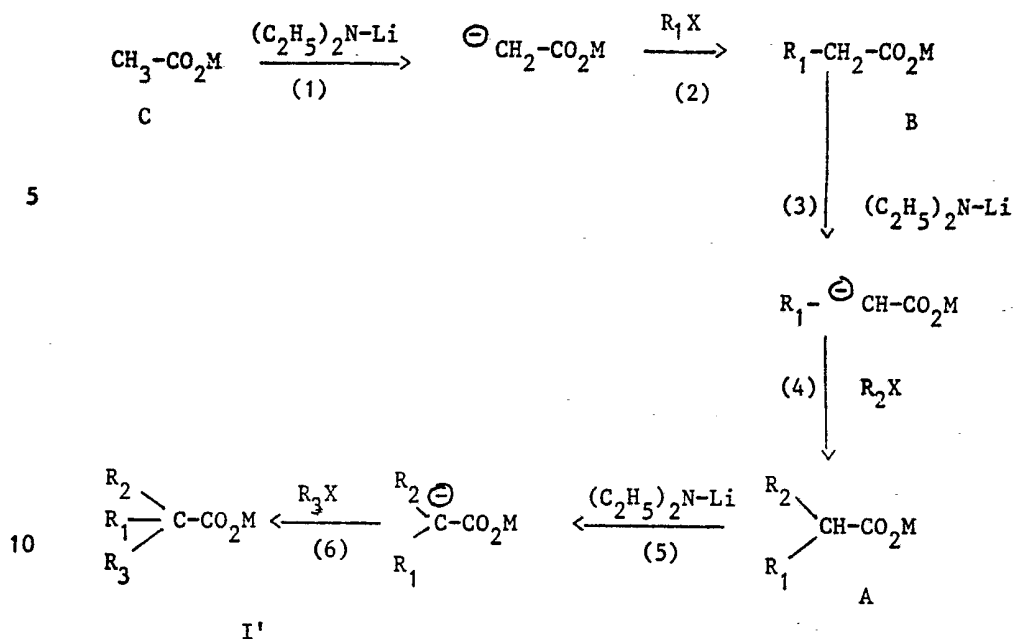
10 - le sel de métal alcalin ainsi obtenu étant, par la suite mis en réaction avec un acide fort, par exemple l'acide chlorhydrique, pour obtenir l'acide désiré de formule I.

Les composés de formules A et B ci-dessus sont en fait des sels de métaux alcalins de composés de formule I précédente.

15 Ainsi donc, dans le cas où l'on veut fixer deux ou trois substituants sur le composé carboxylate de formule C, on répète une deuxième puis une troisième fois, respectivement pour les deuxième et troisième substituants, les deux mêmes étapes, l'halogénure utilisé dans la seconde étape correspondant dans les deux ou trois couples successifs d'étapes aux deux ou trois groupements à fixer lesquels peuvent être identiques ou différents.

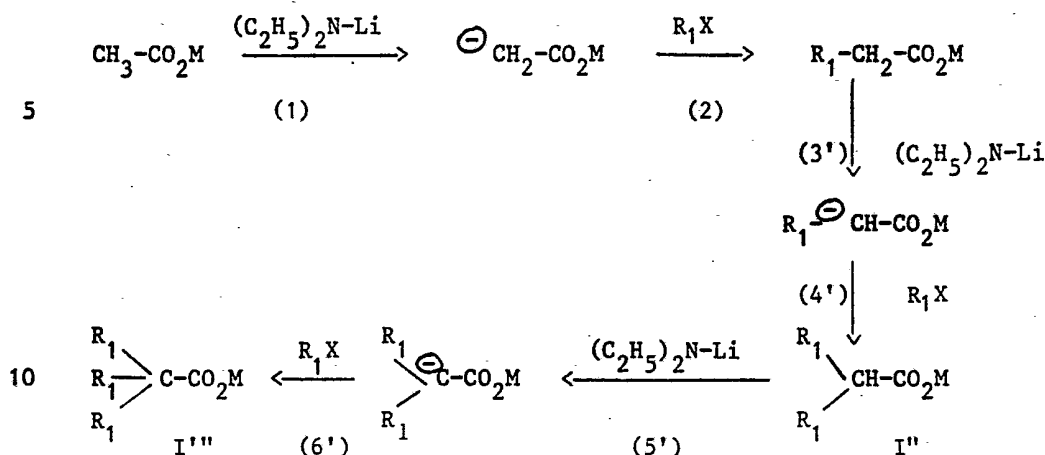
20 Cette remarque est également valable pour le cas où l'on désire fixer deux groupes substituants sur le composé carboxylate de formule B : on répète une seconde fois, pour le second substituant, les deux mêmes étapes, l'halogénure utilisé dans la seconde étape correspondant dans les deux couples successifs d'étapes aux deux groupements à fixer lesquels
25 peuvent être identiques ou différents.

On peut donc représenter schématiquement le procédé de l'invention par la succession d'étapes suivantes :



Il est clair que pour chaque couple d'étapes (1)-(2), (3)-(4), (5)-(6), le mécanisme est identique et que chaque couple peut donc être réalisé indépendamment de l'autre, c'est-à-dire :

- 15 - pour l'obtention d'un composé de formule B, à partir d'un composé de formule C,
- pour l'obtention d'un composé de formule A, à partir d'un composé de formule B ou à la suite l'un de l'autre, c'est-à-dire pour l'obtention d'un composé de formule A à partir d'un composé de formule C,
- 20 - pour l'obtention d'un composé de formule I', à partir d'un composé de formule A ou à la suite l'un de l'autre, c'est-à-dire pour l'obtention d'un composé de formule I' à partir d'un composé de formule B ou de formule C,
- 25 où enfin, sous la forme d'un couple unique répétitif de forme suivante lorsque R₂ et R₃ ont la valeur de R₁, valeur différente de l'hydrogène:

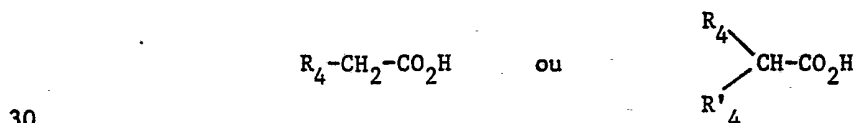


les étapes (5') et (6') étant respectivement identiques aux étapes (1), (3') et (2), (4') en faisant intervenir les mêmes réactifs pour parvenir aux composés de formules I'' et I''' qui sont les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans lesquels les deux ou trois substituants sont identiques.

C'est le cas où l'on recherche, par exemple, la formation d'un dérivé dialkyle ou trialkyle par exemple l'acide di-n-propylacétique ou tri-n-propylacétique à partir d'un acétate de métal alcalin.

Les composés de formules A, B et C utilisés dans le procédé de l'invention sont essentiellement des chaînes carbonées portant un groupement carboxylate de métal alcalin, de préférence carboxylate de sodium.

Ces composés de formules A, B et C peuvent être préparés, dans un hydrocarbure aromatique par réaction de l'acide acétique ou d'un acide de formule générale :



dans lesquelles R₄ et R'₄ ont la même signification que précédemment, avec une solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin ou un alcoolate de métal alcalin par exemple un méthylate de métal alcalin ou de préférence avec un hydrure de métal alcalin ou un métal alcalin tel quel.

Cette réaction a lieu à une température généralement comprise entre

la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel suivant la nature de l'agent de salification utilisé.

5 Le diéthylamidure de lithium s'est révélé être, dans le cadre du procédé de l'invention, un agent de formation de dianion extrêmement intéressant en raison des propriétés particulières et inattendues présentées par ce composé. Ainsi, le diéthylamidure de lithium s'est montré supérieur au diisopropylamidure de lithium dans cette application comme il sera explicité ci-dessous.

10 Ces dialkylamidures de lithium sont généralement préparés communément par réaction simultanée au sein d'un solvant organique non polaire à savoir un hydrocarbure aromatique par exemple le benzène, le toluène ou le xylène entre le lithium et l'amine secondaire c'est-à-dire la diéthylamine ou la diisopropylamine en présence d'un accepteur d'acide à savoir soit un hydrocarbure polynucléaire aromatique tel que le naphthalène, 15 soit un hydrocarbure insaturé comprenant une chaîne aliphatique ou alicyclique contenant une double liaison conjuguée ou bien avec une seconde double liaison dans la chaîne ou bien avec une entité aromatique.

20 En utilisant le lithium sous forme de lingots ou de granulés beaucoup plus faciles à manipuler, moins dangereux et moins chers que le lithium sous forme de poudre, la disparition totale du métal a lieu en un peu moins de 2 heures à 40°C.

Dans cette phase de préparation, on a remarqué un comportement inattendu de la diéthylamine par rapport à la diisopropylamine.

25 Alors que dans le cas de la diisopropylamine, il suffit de mettre sur le plan stoechiométrique l'amine secondaire et le métal dans le rapport 1:1 pour obtenir une disparition complète de ce dernier, on a remarqué qu'il est nécessaire, dans le cas de la diéthylamine, d'utiliser 2 équivalents d'amine soit un rapport 2:1 pour aboutir à un résultat identique.

30 Il semblerait que dans ce cas, on prépare un complexe $[C_2H_5N-Li, C_2H_5NH]$ doué d'une certaine stabilité, voire réactivité et dans lequel l'amine secondaire associée remplirait, d'une certaine façon, le rôle joué dans les protocoles classiques par le tétrahydrofuranne.

35 Dans cette préparation du diéthylamidure de lithium, l'hydrocarbure aromatique peut être remplacé par un excès de diéthylamine.

De plus, avec la diéthylamine, la préparation du diéthylamidure de lithium peut être réalisée à température ambiante alors qu'avec la diisopropylamine il est nécessaire d'opérer au moins à 35-40°C pour éviter une prise en masse du milieu.

5 En outre, le rendement de métallation donnant naissance au dianion s'avère supérieur d'au moins 10% si l'on utilise le diéthylamidure de lithium plutôt que le diisopropylamidure de lithium dans le xylène au reflux, c'est-à-dire à 125-135°C.

10 Pour obtenir des rendements sensiblement équivalents avec le diisopropylamidure de lithium, il est nécessaire de chauffer à une température plus élevée, au moins à 180°C par exemple dans la tétraline, ce qui occasionne une dépense supplémentaire d'énergie calorifique.

15 Il apparaît donc, que le diéthylamidure de lithium est plus réactif que le diisopropylamidure de lithium dans les conditions opératoires de l'invention.

Dans la première étape du procédé de l'invention, on prépare le dianion de préférence par addition du diéthylamidure de lithium au milieu contenant le carboxylate de formule A, B ou C préalablement chauffé au voisinage de sa température de reflux.

20 L'amine en excès ou libérée à partir du diéthylamidure de lithium lors de la formation du dianion est distillée avec, éventuellement, l'hydrocarbure aromatique ayant été mis en oeuvre lors de la formation du diéthylamidure de lithium si ce dernier solvant a un point d'ébullition inférieur à la température à laquelle on chauffe le milieu
25 contenant le carboxylate de formule A, B ou C.

On a, en outre, remarqué que le taux de formation du carbanion est influencé par la température à laquelle on porte le milieu contenant le carboxylate de formule A, B ou C lors de l'addition du diéthylamidure de lithium.

30 Par exemple, dans le cas du valérate de sodium, on a observé que si l'on ajoute le diéthylamidure de lithium à température ambiante et si l'on chauffe à reflux, seulement en fin d'addition du diéthylamidure de lithium, le rendement en acide di-n-propylacétique après alkylation au moyen de bromure de n-propyle, passe de 80-85% à 65-70%.

35 Enfin, l'étape d'alkylation proprement dite se déroulera, par ad-

dition de l'halogénure de formule II au milieu réactionnel contenant le dianion à la température de 60-80°C.

Le milieu ainsi formé est porté progressivement à la température de reflux.

5 Il est nécessaire néanmoins de vérifier l'élimination complète de la diéthylamine du milieu réactionnel avant l'addition de l'halogénure. En effet, l'alkylation de la diéthylamine résiduelle dans le milieu, résultant de la décomposition du diéthylamidure de lithium, provoque une libération d'acide halohydrique qui détruit une quantité molaire équivalente de dianion, ce qui se traduit par une baisse de rendement en
10 acide attendu.

Le procédé de l'invention ainsi décrit présente plusieurs avantages sur les procédés d'alkylation connus cités précédemment pour l'obtention de composés de formule I.

15 On a pu réaliser les deux étapes du procédé ainsi que la préparation des composés de départ à savoir les composés de formules A, B et C et le diéthylamidure de lithium en opérant dans un seul solvant différent d'un éther, éliminant de ce fait les problèmes inhérents à l'utilisation de ce genre de solvant.

20 En effet, les hydrocarbures aromatiques généralement utilisés dans le procédé de l'invention à savoir le toluène, les xylènes etc... sont moins coûteux, moins dangereux à manipuler et de récupération plus facile que les solvants classiques utilisés dans les procédés antérieurs.

De plus, le risque de décomposition de l'hydrocarbure aromatique avec le diéthylamidure de lithium est évité.

25 Au surplus, l'utilisation de cet amidure s'est avérée supérieure à celle du diisopropylamidure de lithium ou d'un mélange lithium/diisopropylamine/naphtalène.

30 Enfin, par rapport au procédé antérieur utilisant une base complexe comme agent de formation d'un carbanion, le procédé de l'invention s'avère également supérieur procurant notamment des rendements beaucoup plus élevés en produit final.

35 Dans le cas particulier de la préparation de l'acide di-n-propylacétique à partir d'un sel de métal alcalin d'acide valérique par exemple le sel de sodium et du xylène comme solvant, les rendements ont pu être en moyenne quadruplés en utilisant le procédé de l'invention

plutôt que celui du brevet français No. 2.470.758.

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent le procédé de l'invention :

EXEMPLE 1

5 Préparation de l'acide n-propyl-2 pentanoïque (di-n-propylacétique ou valproïque) à partir de l'acide n-pentanoïque (valérique)

a) Diéthylamidure de lithium

Dans un ballon tricol de 100 ml, équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule isobare, d'une arrivée d'argon et d'un
10 réfrigérant, on place 34,4 ml (0,33 mole) de diéthylamine anhydre, 30 ml de xylène anhydre et 1,14 g (0,165 mole) de lithium en granulés. On charge alors progressivement 6,72 g (0,0525 mole) de naphthalène de
façon à maintenir la température du milieu réactionnel, refroidi par un bain d'eau froide, entre 30° et 35°C. En fin d'addition du naphthalène,
15 lène, on maintient le milieu réactionnel à cette température durant 4 à 5 heures.

On obtient ainsi une solution de diéthylamidure de lithium.

b) n-Pentanoate de sodium

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre,
20 d'une ampoule d'introduction isobare munie d'une arrivée d'argon, on place 3,78 g (0,1575 mole) de sodium et 100 ml de xylène sec. On met le milieu sous agitation et sous argon et on chauffe à 130°C. On ajoute alors lentement une solution de 15,3 g (0,15 mole) d'acide n-pentanoïque dilué dans 50 ml de xylène sec. En fin d'addition de l'acide n-pentanoïque,
25 on maintient le milieu à 130°C durant 2 heures.

On obtient ainsi une suspension de n-pentanoate de sodium.

c) Métallation

A la suspension de n-pentanoate de sodium à 130°C, on ajoute la
30 solution de diéthylamidure de lithium obtenue au paragraphe a) en maintenant la température du milieu réactionnel entre 125 et 135°C tout en distillant la diéthylamine provenant du diéthylamidure ayant métallé le n-pentanoate de sodium. On poursuit la distillation du mélange xylène/diéthylamine jusqu'à ce que la diéthylamine ne soit plus détectée dans

le distillat (test colorimétrique de PESEZ & POIRIET - sensibilité 0,01%).

En cours de distillation, on maintient le volume réactionnel constant par addition en continu de xylène sec.

5 Par carbonatation d'une partie aliquote du milieu réactionnel et détermination en résonance magnétique nucléaire du rapport acide propylmalonique obtenu sur acide n-pentanoïque résiduel, on peut déduire le rendement de métallation qui est ici de 90%.

d) Alkylation

10 On refroidit à 80°C le milieu de métallation obtenu précédemment et on additionne 20,3 g (0,165 mole) de bromure de n-propyle. On chauffe progressivement le milieu à 125°C et on le maintient à cette température, sous agitation et sous argon, durant 6 heures.

On obtient ainsi le n-propyl-2 pentanoate de sodium sous forme brute.

15 e) Traitement

On refroidit, à température ambiante, le milieu réactionnel obtenu précédemment et on le reprend dans 100 ml d'eau. On décante et on lave la phase organique 2 fois avec 50 ml d'eau. On réunit les phases aqueuses et on les extrait avec 50 ml de xylène. On acidifie la phase aqueuse obtenue avec de l'acide chlorhydrique à 36% jusqu'à pH=1 puis on extrait 3 fois avec 60 ml de chlorure de méthylène.

On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on élimine le solvant sous pression réduite.

25 On obtient ainsi 20,8 g d'huile résiduelle titrant, par chromatographie en phase gazeuse, 85,9% en acide n-propyl-2 pentanoïque. Rendement : 82,7%.

EXEMPLE 2

Préparation de l'acide benzyl-2 pentanoïque à partir de l'acide n-pentanoïque.

30 a) Diéthylamidure de lithium

On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que celle décrite dans l'Exemple 1 a).

b) n-Pentanoate de sodium

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule d'introduction isobare munie d'une arrivée d'argon, on introduit 7,5 g d'hydrure de sodium à 50% (0,1575 mole) et 100 ml de xylène sec.

On place le milieu sous agitation et sous argon puis on ajoute lentement une solution de 15,3 g (0,15 mole) d'acide n-pentanoïque dilué dans 50 ml de xylène sec. La température s'élève progressivement. En fin d'addition de l'acide n-pentanoïque, on maintient le milieu à 100°C durant 2 heures puis on chauffe à 130°C. On obtient ainsi une suspension de n-pentanoate de sodium.

c) Méttallation

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 c).

Par carbonatation d'une partie aliquote du milieu réactionnel, on obtient un rendement en acide n-propylmalonique de 90%.

d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine par distillation, on porte la température du milieu réactionnel à 125°C et on ajoute 20,88 g (0,165 mole) de chlorure de benzyle. On maintient alors le milieu à 125°C sous agitation et argon durant 5 heures pour obtenir le benzyl-2 pentanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 e).

On obtient ainsi 32,9 g d'huile titrant, par chromatographie en phase gazeuse, 84,5% en acide benzyl-2 pentanoïque. Rendement : 74%.

EXEMPLE 3

Préparation de l'acide allyl-2 pentanoïque à partir de l'acide n-pentanoïque.

a) Diéthylamidure de lithium

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 a).

b) n-Pentanoate de sodium

On procède comme décrit dans l'Exemple 2 b).

c) Métallation

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 c).

5 d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine du milieu réactionnel obtenu précédemment, on refroidit à 45°C et on ajoute goutte à goutte 13,5 ml (0,165 mole) de chlorure d'allyle. On chauffe progressivement jusqu'à 125°C et on maintient cette température durant 3 heures.

10 On obtient ainsi l'allyl-2 pentanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 e).

On obtient ainsi 20,6 g d'huile titrant, par chromatographie en phase gazeuse, 84,4% en acide allyl-2 pentanoïque.

15 Rendement : 82%.

EXEMPLE 4

Préparation de l'acide n-propyl-2 heptanoïque à partir d'acide n-heptanoïque.

a) Diéthylamidure de lithium.

20 On procède comme décrit dans l'Exemple 1 a).

b) n-Heptanoate de sodium

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 2 b) en mettant en oeuvre 18,5 g (0,15 mole) d'acide n-heptanoïque dilué dans 50 ml de xylène sec.

25 c) Métallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

Par carbonatation d'une partie aliquote du milieu réactionnel, on obtient un rendement de 90% en acide n-pentylmalonique.

d) Alkylation

30 Après élimination de la diéthylamine du milieu obtenu, on refroidit

dit à 80°C et on ajoute lentement 20,3 g (0,165 mole) de bromure de n-propyle. On chauffe progressivement jusqu'à 125°C et on maintient le milieu à cette température et sous agitation durant 5 heures.

5 On obtient ainsi le n-propyl-2 heptanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

On obtient ainsi 26,8 g de produit brut contenant 82,8% d'acide n-propyl-2 heptanoïque.

10 Rendement : 86%.

EXEMPLE 5

Préparation de l'acide benzyl-2 heptanoïque à partir de l'acide n-heptanoïque.

a) Diéthylamidure de lithium

15 On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 1 a).

b) n-Heptanoate de sodium

On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 4 b).

20 c) Métallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).
Le rendement en acide n-pentylmalonique est de 90%.

d) Alkylation

25 Après élimination de la diéthylamine, on maintient le milieu réactionnel à 125°C. On ajoute 20,88 g (0,165 mole) de chlorure de benzyle et on prolonge le chauffage à 125°C durant 5 heures.

On obtient ainsi le benzyl-2 heptanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

30 On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

On obtient, en fin de traitement, 32,9 g d'une huile contenant 74,2% d'acide benzyl-2 heptanoïque.

Rendement : 74%.

EXEMPLE 6

Préparation de l'acide diméthyl-2,2 pentanoïque à partir de l'acide méthyl-2 propanoïque.

a) Diéthylamidure de lithium

5 On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 1 a).

b) Méthyl-2 propanoate de sodium

10 On procède de la même manière que dans l'Exemple 2 b) en mettant en oeuvre 13,2 g (0,15 mole) d'acide méthyl-2 propanoïque dilué dans 50 ml de xylène sec.

c) Métallation

On procède de la même manière que dans l'Exemple 1 c).

Par carbonatation, d'une partie aliquote du milieu réactionnel, on obtient un rendement de 85% en acide diméthylmalonique.

15 d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine, on refroidit le milieu réactionnel à 80°C et on ajoute 20,3 g (0,165 mole) de bromure de n-propyle. On chauffe progressivement jusqu'à 125°C et on maintient le milieu à cette température et sous agitation durant 5 heures.

20 On obtient ainsi le diméthyl-2,2 pentanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède de la même manière que dans l'Exemple 1 e).

25 On obtient en fin de traitement, 18,65 g d'une huile contenant 88% d'acide diméthyl-2,2 pentanoïque.

Rendement : 82%.

EXEMPLE 7

Préparation de l'acide diméthyl-2,2 phényl-3 propanoïque à partir d'acide méthyl-2 propanoïque.

30 a) Diéthylamidure de lithium

On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 1 a).

b) Méthyl-2 propanoate de sodium

On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 6 b).

c) Métallation

5 On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

Après carbonatation d'une partie aliquote du milieu réactionnel, on obtient un rendement de 85% en acide diméthyl-2,2 malonique.

d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine, on maintient le milieu réactionnel à 125°C. On ajoute 20,88 g (0,165 mole) de chlorure de benzyle et on maintient le chauffage à 125°C durant 5 heures.

On obtient ainsi le diméthyl-2,2 phényl-3 propanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

15 On procède de manière semblable à celle décrite à l'Exemple 1 e).

On obtient, en fin de traitement, 21,8g de produit brut contenant 91,9% d'acide diméthyl-2,2 phényl-3 propanoïque.

Rendement : 75,5%.

EXEMPLE 8

20 Préparation de l'acide diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 pentanoïque ou gemfibrozil à partir d'acide méthyl-2 propanoïque (acide isobutyrique).

a) Diéthylamidure de lithium

On procède comme décrit à l'Exemple 1 a).

25 b) Méthyl-2 propanoate de sodium

On procède sur la même unité opératoire et de manière semblable à celle décrite à l'Exemple 6 b).

c) Métallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

30 Après carbonatation d'une partie aliquote du milieu réactionnel, on obtient un rendement de 85% en acide diméthyl-2,2 malonique.

d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine, on maintient le milieu réactionnel à 125°C. On ajoute alors 28,32g (0,1425 mole) de chloro-1 (diméthyl-2,5 phénoxy)-3 propane et on maintient le milieu durant 10 heures à 125°C.

- 5 On obtient ainsi le diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 pentanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

- 10 On obtient, en fin de traitement, 33,9 g de produit brut contenant 90,7% d'acide diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 pentanoïque.
Rendement : 82%.

EXEMPLE 9

Préparation de l'acide n-pentanoïque à partir d'acide acétique

a) Diéthylamidure de lithium

- 15 On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 a).

b) Acétate de sodium

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 2 b) en mettant en oeuvre 9 g (0,15 mole) d'acide acétique dilué dans 50 ml de xylène sec.

20 c) Métallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

d) Alkylation

- 25 Après élimination de la diéthylamine, on refroidit le milieu réactionnel à 80°C. On y ajoute 20,3 g (0,165 mole) de bromure de n-propyle puis on chauffe progressivement jusqu'à 125°C. On maintient alors à 125°C et sous agitation durant 5 heures.

On obtient ainsi le n-pentanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

- 30 On obtient, en fin de traitement, 12 g d'huile contenant 61% d'acide n-pentanoïque et 37,4% d'acide n-propyl-2 pentanoïque.

EXEMPLE 10

Préparation d'acide phényl-2 pentanoïque à partir d'acide phényl-acétique.

a) Diéthylamidure de lithium

5 On procède comme décrit dans l'Exemple 1 a).

b) Phényl acétate de sodium

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 2 b) en mettant en oeuvre 20,4g (0,15 mole) d'acide phénylacétique dissout dans 50ml de xylène sec.

10 c) Méttallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine, on refroidit le milieu réactionnel à 80°C. On y ajoute lentement 20,3 g (0,165 mole) de bromure de n-propyle puis on chauffe progressivement jusqu'à 125°C. On maintient
15 alors le milieu à cette température et sous agitation durant 5 heures.

On obtient ainsi le phényl-2 pentanoate de sodium.

e) Traitement

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

20 On obtient 26,2 g de produit brut contenant 93% d'acide phényl-2 pentanoïque.

Rendement : 90%.

EXEMPLE 11

25 Préparation de l'acide diphenyl-2,3 propanoïque à partir d'acide phényl-acétique

a) Diéthylamidure de lithium

On procède comme décrit dans l'Exemple 1 a).

b) Phénylacétate de sodium

30 On procède sur la même unité opératoire et de la même manière que dans l'Exemple 10 b).

c) Méttallation

On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 c).

d) Alkylation

Après élimination de la diéthylamine, on maintient le milieu réactionnel à 125°C et on y ajoute 20,9g (0,165 mole) de chlorure de benzyle.

5 On le maintient alors à cette température et sous agitation durant 5 heures.

On obtient ainsi le diphényl-2,3 propanoate de sodium sous forme brute.

e) Traitement

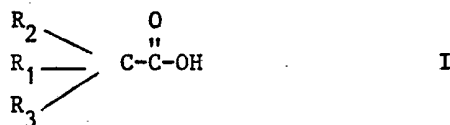
10 On procède de manière semblable à celle décrite dans l'Exemple 1 e).

On obtient 32,3g de produit brut contenant 84,4% d'acide diphényl-2,3 propanoïque.

Rendement : 80,3%.

REVENDICATIONS :

1. Procédé de préparation d'acides α -mono, $\alpha\alpha'$ -di ou $\alpha\alpha'a''$ -trisubstitués de formule générale :

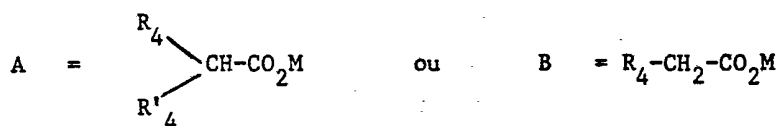


5

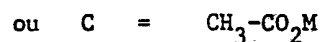
dans laquelle : R_1 et R_3 , qui sont identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupement aryl-
oxy, ou R_1 et R_3 , qui sont identiques ou différents, représentent un
radical alkényle linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone,
un radical cycloalkyle, un radical aryle ou un radical aralkyle dans
lequel le reste alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone ;

R_2 représente l'un des radicaux définis pour R_3 ci-dessus, caractérisé en ce que :

- 15 a) dans une première étape, on fait réagir au reflux le diéthylamidure de lithium dans un hydrocarbure aromatique comme solvant avec, une chaîne carbonée portant un groupement carboxylate, représentée par la formule :



20



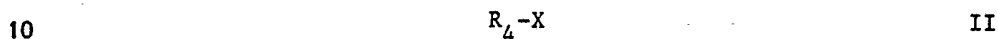
dans laquelle R_4 et R'_4 , qui sont identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupement
aryloxy, ou R_4 et R'_4 , identiques ou différents, représentent un
radical alkényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle
un radical aryle ou un radical aralkyle dans lequel le reste alkyle
compte

25

de 1 à 4 atomes de carbone et M représente un atome de métal alcalin, de manière à donner naissance transitoirement à un carbanion, et on élimine la diéthylamine résultant de la décomposition du diéthylamidure de lithium,

5 b) dans une seconde étape :

- on fait réagir ce carbanion dans un hydrocarbure aromatique comme solvant et à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du milieu avec un halogénure de formule générale :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R_4 a la même signification que précédemment pour obtenir :

- 15 1) à partir de la chaîne carbonée de formule A, les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_1 et R_3 ont la signification donnée précédemment à l'exception d'hydrogène,
- 20 2) à partir de la chaîne carbonée de formule B, les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_1 a la signification donnée précédemment à l'exception d'hydrogène et R_3 représente hydrogène,
- 25 3) à partir de la chaîne carbonée de formule C, les sels de métaux alcalins des composés de formule I dans laquelle R_2 a la signification donnée précédemment et R_1 et R_3 , représentent chacun hydrogène,
- le sel de métal alcalin ainsi obtenu étant par la suite mis en réaction avec un acide fort pour obtenir l'acide désiré.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le diéthylamidure de lithium résulte d'un complexe formé de deux équivalents de diéthylamine et d'un équivalent de lithium.
- 30 3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le diéthylamidure de lithium est obtenu par interaction simultanée, au sein d'un hydrocarbure aromatique, entre le lithium, la diéthylamine et soit un hydrocarbure polynucléaire aromatique soit un hydrocarbure

insaturé comprenant une chaîne aliphatique ou alicyclique contenant une double liaison conjuguée ou bien avec une seconde double liaison dans la chaîne ou bien avec une entité aromatique.

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la chaîne carbonée de formule A, B ou C est obtenue, dans un hydrocarbure aromatique, par réaction de l'acide acétique ou d'un acide de formule générale :



dans laquelle R_4 et R'_4 ont la même signification que dans la revendication 1, avec un hydrure de métal alcalin ou un métal alcalin tel quel.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'hydrocarbure aromatique est le benzène, le toluène ou les xylènes.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le métal alcalin est le sodium.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'atome d'halogène est un atome de chlore ou de brome.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la chaîne carbonée de formule C est un acétate de métal alcalin et le composé de formule I obtenu est l'acide valérique.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la chaîne carbonée de formule B est un valérate de métal alcalin et le composé de formule I obtenu est l'acide di-n-propylacétique.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la chaîne carbonée de formule A est un isobutyrate de métal alcalin et le composé de formule I obtenu est l'acide diméthyl-2,2 (diméthyl-2,5 phénoxy)-5 valérique.