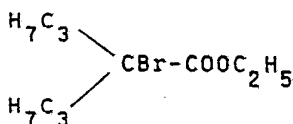


La présente invention concerne un procédé de préparation de l'isomère E de l'acide propyl-2 pentène-2 oïque et de ses esters.

Cet acide qui a été décrit notamment dans Arch. Pharm. 310(5) p. 394-403 (1977) et Journal of the American Chemical Society, 93, (17) p. 4242-4247 (1971) est un métabolite de l'acide valproïque, médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie; ce métabolite présenterait une activité anti-épileptique non négligeable et serait moins tératogène que l'acide valproïque, et la mise au point d'un procédé de préparation donnant, avec de bons rendements, un produit pur, dépourvu d'isomères, était souhaitable pour permettre des études cliniques élargies.

En effet, les procédés décrits jusqu'à présent, que ce soit la déshydrohalogénéation de l'ester valproïque alpha bromé de formule



décrite dans l'article d'Arch. Pharm. précédemment cité, ou la déshydratation de l'acide alpha-hydroxylé décrite dans l'article du Journal of the American Chemical Society précédemment cité, donnent un mélange d'isomères géométriques et même de position de l'acide propyl-2 penténoïque, avec un rendement global de 25% seulement en isomère E de l'acide propyl-2 pentène-2 oïque.

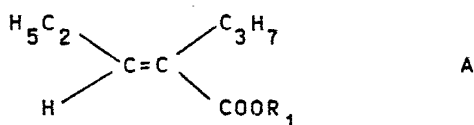
On a maintenant trouvé que cet acide pouvait être préparé, avec de bons rendements, à partir de matières premières courantes, sans qu'il se forme d'isomère de position et avec très peu de son isomère géo-

2

métrique, à partir d'un ester de l'acide bromo-2 valé-
rique.

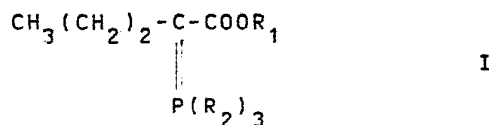
L'invention a donc pour objet un procédé de
préparation des isomères E des composés de formule A

5



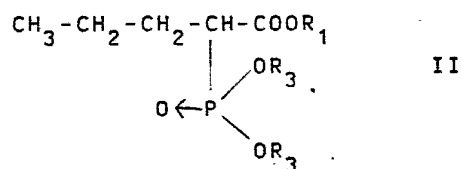
10 dans laquelle R_1 représente H ou un groupe alkyle en
 C_1 à C_4 , caractérisé en ce qu'on fait réagir le pro-
pionaldéhyde sur un dérivé phosphoré choisi parmi les
ylides de formule

15



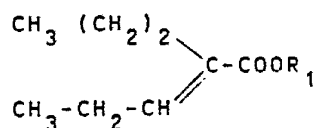
ou parmi les phosphonates de formule II

20



25

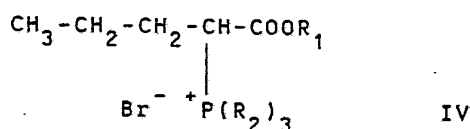
dans lesquelles R_1 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4
et R_2 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe
phényle et R_3 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4 ,
pour obtenir un ester de l'acide propyl-2 pentène-2
30 oïque, en configuration E, de formule A



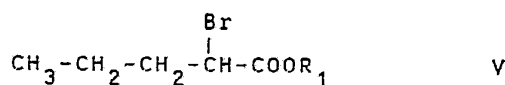
3

dans laquelle R_1 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4 ;
l'acide $R_1=H$, métabolite de l'acide valproïque, peut
être ensuite isolé par hydrolyse de l'ester précédent.

Les ylides de formule I peuvent être pré-
parés de façon classique par action d'une base sur le
sel de phosphonium de formule IV



résultant de la réaction d'une trialkylphosphine ou de
la triphénylphosphine sur un ester de l'acide bromo-2
valérique de formule V



L'ylide de formule I dans laquelle R_2 repré-
sente C_6H_5 et R_1 représente C_2H_5 a été décrit dans
Chem. Ber. 99 (4) 1198 (1966).

On fait, par exemple, réagir la triphényl-
phosphine à une température comprise entre 20°C et
 100°C sur l'ester alpha-bromé, en solution dans un
solvant aprotique polaire qui ne comporte pas de
groupes fonctionnels sur lesquels peuvent réagir des
phosphines tel que le diméthylformamide et l'on traite
le sel obtenu par une base forte : hydroxyde alcalin
en milieu aqueux ou alcoolate en milieu alcoolique,
pour isoler l'ylide de formule I.

Les phosphonates (II) sont préparés par
réaction, avec le même ester de formule V, des tri-
alkylphosphites $\text{P}(\text{OR}_3)_3$ selon le procédé décrit par J.
BOUTAGY dans Chem. Rev. 74 (1) 87-99 (1974).

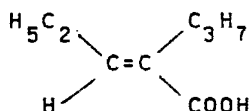
4

L'ylide (I) ou le phosphonate (II) sont ensuite mis à réagir dans les conditions classiques de la réaction de Wittig ou celle de Wittig Horner, avec le propionaldéhyde. La condensation est effectuée sans solvant ou dans un éther, par exemple, dans le dioxane ou le tétrahydrofurane, de préférence à une température supérieure à la température ambiante et même proche de la température de reflux du solvant, éventuellement sous une légère pression, inférieure à 5×10^5 Pa.

Pour isoler l'acide, l'hydrolyse de la fonction ester est réalisée en milieu acide ou basique hydroalcoolique, de préférence en milieu basique.

La stéréochimie de l'acide obtenu a été étudiée en résonance magnétique nucléaire avec effet Overhauser Nucléaire en présence de terre rare.

On a ainsi déterminé que le produit était en configuration E selon les règles de Ingold et pouvait donc être représenté par la formule développée :



Dans ce qui suit, on décrit des exemples de réalisation de l'invention.

EXEMPLE 1

a) bromure d'(éthoxycarbonyl-1) butyl-1 triphényl phosphonium (formule IV, $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$)

On introduit 3650g de bromo-2 valérate d'éthyle de 4671g de triphénylphosphine dans 10l de diméthylformamide et maintient le mélange à 80°C pendant 24 heures; après élimination des produits volatils par distillation sous pression réduite, on fait

5

crystalliser le résidu dans l'éther diisopropylique pour isoler 6912g de sel de phosphonium.

Rendement : 84%.

b) (éthoxycarbonyl-1) butène-1 triphényl phosphorane (formule I, $R_1=C_2H_5$, $R_2=C_6H_5$)

5 On introduit dans un mélange agité de 21l d'eau et 21l de dichlorométhane, 6907g du sel précédemment obtenu, puis peu à peu 1030ml de solution aqueuse de NaOH (33% p/v). Après 30 minutes d'agitation, on sépare la phase organique et évapore le solvant sous pression réduite après son lavage à l'eau et sa déshydratation par Na_2SO_4 . On verse 11l d'hexane sur le résidu et isole le précipité; après séchage, il pèse 5283g.

Rendement : 92,3%.

15 c) (propyl-2) pentène-2 oate d'éthyle (formule A, $R_1=C_2H_5$)

On dissout 5220g de l'ylide obtenu selon b) dans 8,5l de dioxanne puis 2,9l de propionaldéhyde. Après 24 heures à la température de reflux, l'aldéhyde en excès et le solvant sont distillés sous pression réduite et on verse 10l d'éther éthylique sur le résidu. Le précipité formé, d'oxyde de triphénylphosphine, est séparé et le solvant est éliminé sous pression réduite; l'ester est ensuite distillé à 90-92°C sous 2700 Pa. On obtient 1492g d'ester en configuration E en mélange avec 43% d'ester, en configuration Z.

25 Rendement par rapport à l'ester alpha bromé : 51%.

30 Spectre RMN : (250MHz-étalon TMS; solvant $CDCl_3$) 6,7 ppm (triplet pour 1H); 4,2 ppm (quadruplet pour 2H); 2,4 ppm (quadruplet pour 4H); 1 ppm (multiplet pour 11H).

EXEMPLE 2

(propyl-2) pentène-2 oate d'éthyle

On maintient à 80°C pendant 24 heures, sous une pression de 3×10^5 Pa, un mélange de 728g d'ylide
5 obtenu en appliquant le procédé décrit à l'exemple 1b et 830 ml de propionaldéhyde. L'excès d'aldéhyde est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite; le précipité formé après addition de 6l d'éther diisopropylique sur le résidu est éliminé, et le sol-
10 vant puis l'ester cherché sont distillés sous pression réduite. On isole ainsi 196g d'ester.

Rendement : 48% par rapport à l'ester alpha bromé.

EXEMPLE 3

15 Acide (propyl-2)pentène-2 oïque (isomère E)

On introduit 1466g d'ester préparé selon les exemples 1 ou 2 dans une solution de 4620g de KOH dans 10,6l d'éthanol aqueux (50/50-v/v).

Après 75 minutes à la température de reflux,
20 on laisse le milieu revenir à température ambiante. Il est ensuite versé lentement sous agitation sur un mélange de 20 kg de glace pilée et 9l de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 10N. Lorsque l'ensemble est revenu à température ambiante, on extrait deux
25 fois l'acide de la phase aqueuse dans 9l d'hexane; les phases organiques sont réunies, lavées, séchées et le solvant est distillé sous pression réduite.

On verse sur le résidu 1l d'éther de pétrole et isole le précipité apparu après quelques heures à
30 -20°C. Il est constitué de 1024g de l'acide cherché en configuration E qui fond à 33°C.

Rendement : 83,6%.

Spectre RMN : (250MHz-solvant : CDCl_3 étalon interne TMS) 12,3 ppm (singulet pour 1H); 6,8 à 7,1

ppm (triplet pour 1H); 2 à 2,5 ppm (multiplet pour 4H); 1,2 à 1,7 ppm (multiplet pour 2H); 0,7 à 1,2 ppm (multiplet pour 6H).

EXEMPLE 4

5 a) (propyl-2 diéthylphosphono-2) acétate d'éthyle (formule II, $R_1=R_3=C_2H_5$)

10 On introduit dans 95g de bromo-2 valérate d'éthyle à 160°C en 2 heures, 95g de triéthylphosphite. Le milieu est maintenu au reflux pendant 60 heures puis le produit attendu est distillé sous pression réduite.

Eb = 100-105°C (66 Pa)

On obtient 66,6g de (propyl-2 diéthylphosphono-2) acétate d'éthyle, soit un rendement de 55%.

15 b) (propyl-2) pentène-2 oate d'éthyle.

20 On introduit 4,8g d'hydrure de sodium à 55% en dispersion dans l'huile dans 100 ml de diméthoxyéthane et on ajoute, à la suspension, à température ambiante, 26,6g de (propyl-2 diéthylphosphono-2) acétate d'éthyle. On agite à température ambiante jusqu'à fin de dégagement gazeux. On ajoute ensuite 5,9g de propionaldéhyde et on porte au reflux pendant 4 heures.

25 Le milieu réactionnel est repris à l'eau et extrait plusieurs fois à l'hexane. Après élimination du solvant, le résidu huileux obtenu est distillé. On obtient 10,1g d'huile incolore.

Eb = 95-96°C (3160 Pa)

Rendement : 59%.

30 c) acide (propyl-2) pentène-2 oïque (isomère E).

8,3g de (propyl-2) pentène-2 oate d'éthyle préparé selon b) ci-dessus est saponifié en acide propyl-2 pentène-2 oïque isomère E selon la méthode dé-

8

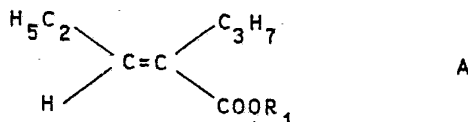
crité dans l'exemple 3. On obtient : 4,2g d'acide propyl-2 pentène-2 oïque, isomère E.

Rendement : 60%.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des isomères E des composés de formule A

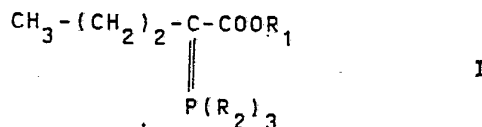
5



10

dans laquelle R_1 représente H ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , caractérisé en ce qu'on fait réagir le propionaldéhyde sur un dérivé phosphoré choisi parmi les ylides de formule

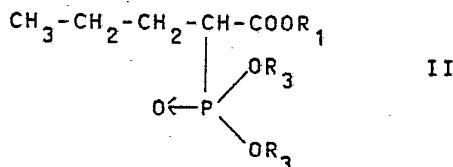
15



20

dans laquelle R_1 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4 et R_2 désigne un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe phényle, ou parmi les phosphonates de formule

25



30

dans laquelle R_1 et R_3 désignent un groupe alkyle en C_1 à C_4 , et le cas échéant on hydrolyse le composé de formule A dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle pour obtenir le composé de formule A dans laquelle R_1 représente H.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de l'ylide sur l'aldéhyde est effectuée dans un solvant aprotique polaire à une

température comprise entre 20°C et 100°C.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans le dioxanne au reflux.

5 4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'hydrolyse de l'ester de formule A est effectuée en milieu hydroalcoolique basique.