



N° 879.538

Classif. Internat.: C07D

Mis en lecture le: 15 -02- 1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 19 octobre 1979 à 15 h.40

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : MALLINCKRODT, INC.,
675 Brown Road, St. Louis, Missouri, (Etats-Unis d'Amérique),
repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,*

*un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de diesterspyrroliques
substitués,*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 19 octobre 1978,
n° 952.682 au nom de D.A. Robinson et J. Chen Chen et le
19 octobre 1978, n° 952.711 au nom de J. Chen Chen dont elle
est l'ayant cause.*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 14 novembre 1979

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPÊTEUR
Directeur

879538

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

MALLINCKRODT, INC.

p o u r

Procédé de préparation de diesters pyrroliques substitués.

Demandes de brevets aux Etats-Unis d'Amérique n° 952.682 du
19 octobre 1978 en faveur de D.A. ROBINSON et J. CHEN CHEN et
n° 952.711 du 19 octobre 1978 en faveur de J. CHEN CHEN

La présente invention concerne un procédé perfectionné de préparation de diesters pyrroliques substitués utiles pour la préparation d'agents anti-inflammatoires.

Les aroyl-pyrrole-2-acétates d'alkyle sont d'utiles agents anti-inflammatoires. Des composés de ce genre sont décrits, par exemple, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.752.826. D'utiles précurseurs des pyrroles substitués manifestant une activité anti-inflammatoire sont les diesters des acides 3-carboxy-1,4-dialkylpyrrole-2-acétiques. Ces composés peuvent être hydrolysés en les diacides

CD.MJ.GP.4

877-160

pyrroliques correspondants qui peuvent être alors monoestérifiés sélectivement au niveau du radical acide acétique puis aroylés pour la formation des composés pyrroliques pharmaceutiquement actifs désirés.

Les diesters pyrroliques substitués peuvent être obtenus par une réaction de cyclisation exécutée au moyen d'un ester acétone-dicarboxylique, d'une alkylamine et d'une halogénocétone comme la chloroacétone. Cette réaction est décrite, par exemple, dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n°3.752.826 et 3.865.840 de même que par Carson et al., dans Journal of Medicinal Chemistry, 1973, volume 16, n°2, pages 172-174. Comme mentionné dans cet article, de l'acétone dicarboxylate de diéthyle est ajouté rapidement à une solution aqueuse à 40% de monométhylamine pour la formation d'un composé intermédiaire sous la forme d'un précipité blanc qui est mis à réagir ensuite avec la chloroacétone et donne ainsi, avec un rendement de 70%, le 1,4-diméthyl-3-éthoxycarbonyl-pyrrole-2-acétate d'éthyle. La réaction est exécutée au laboratoire avec un excès relativement important de monométhylamine et de chloroacétone par rapport à la quantité d'acétone-dicarboxylate.

L'application d'un tel procédé à l'échelle industrielle pour la production des diesters pyrroliques substitués peut susciter différentes difficultés. Il est évidemment nécessaire à l'échelle industrielle de maintenir le rendement en diester pyrrolique aussi élevé que possible tout en réduisant jusqu'au minimum les quantités des réactifs relativement onéreux utilisés pour la cyclisation. Il convient d'éviter des excès importants des réactifs pour que le procédé soit économiquement applicable. De plus, la conduite de la cyclisation en ester pyrrolique avec des quantités des réactifs convenant pour une application industrielle rend

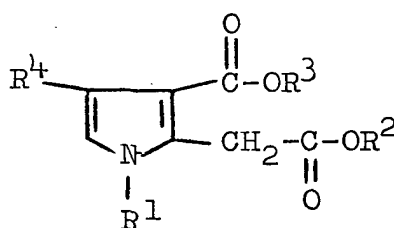
plus difficile d'atteindre des rendements satisfaisants en l'ester pyrrolique recherché . L'augmentation de la durée d'addition des réactifs et de la durée de réaction que requiert la régulation du dégagement de la chaleur de cyclisation à l'échelle industrielle tend à réduire notablement le débit des réactifs et le rendement en produit obtenu .

L'invention a donc pour but de procurer un procédé perfectionné de synthèse de diesters pyrroliques substitués par réaction d'un acétone dicarboxylate, d'une amine primaire et d'un composé carbonylé substitué tel que la chloroacétone.

Elle a aussi pour but de procurer un procédé perfectionné de synthèse des esters permettant d'augmenter le débit des réactifs et d'obtenir le diester pyrrolique avec un rendement acceptable tout en réduisant jusqu'au minimum l'excès des réactifs mis en jeu.

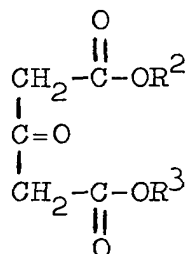
Elle a par ailleurs pour but de procurer un procédé perfectionné de synthèses des pyrroles qui peut être appliqué économiquement à la production industrielle d'un diester pyrrolique.

L'invention a par conséquent pour objet un procédé de production d'esters pyrroliques substitués de formule:

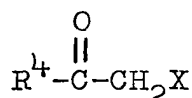


où R^1 représente un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à 20 atomes de carbone ou davantage, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle ou alkaryle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone ou davantage et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbyle comptant jus-

qu'à environ 20 atomes de carbone ou davantage. Suivant ce procédé, les esters pyrroliques substitués sont formés par réaction d'une amine primaire de formule R^1NH_2 avec un ester d'acide acétone-dicarboxylique de formule:



et un composé carbonylé substitué de formule:



où R^1 , R^2 , R^3 et R^4 ont les significations qui leur ont été données ci-dessus et X représente un radical labile, par exemple un atome d'halogène.

Le premier stade d'un procédé constituant le premier aspect de l'invention est la formation d'un milieu de réaction comprenant une dispersion d'une solution aqueuse de l'amine primaire et d'un solvant organique inerte non miscible à l'eau. A un second stade, l'ester d'acide acétone dicarboxylique et le composé carbonylé substitué sont mélangés à la dispersion de réaction de préférence en substance simultanément, comme décrit ci-après, suivant un second aspect de l'invention. Le milieu de réaction et les réactifs en mélange sont maintenus à une température inférieure à environ 45°C pendant une durée suffisante pour la formation de l'ester pyrrolique substitué recherché.

La cyclisation faisant l'objet de l'invention est exécutée au moyen de 1 mole de l'amine primaire, de 1 mole de l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et de 1 mole du composé carbonylé substitué, par exemple de cétone ou d'aldéhyde substitué, pour la formation de l'ester pyrrolique

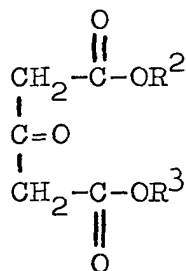
SECRET

substitué. L'amine primaire utilisée dans le procédé de l'invention et pour la cyclisation répond à la formule générale R^1NH_2 où R^1 représente un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone ou davantage. Le radical R^1 peut être un radical aryle et, par exemple, l'amine R^1NH_2 peut être l'aniline ou bien le radical R^1 peut être un radical alkaryle et, par exemple, l'amine R^1NH_2 peut être la benzylamine. De préférence, R^1 représente un radical alkyle et plus avantageusement un radical alkyle inférieur, par exemple de 1 à environ 5 atomes de carbone. De telles amines primaires préférées sont, par exemple, la monométhylamine, la monoéthylamine, la mono-isopropylamine, la mono-n-propylamine, la mono-isobutylamine, la mono-n-butylamine, la mono-t-butylamine, la mono-n-amylamine etc. L'amine primaire préférée aux fins de l'invention est la monométhylamine.

Avantageusement, l'amine primaire est utilisée sous forme de solution aqueuse. De la sorte, l'amine apporte tout ou partie de la fraction aqueuse requise essentiellement présente dans le milieu de réaction aqueux/organique diphasique, comme décrit plus en détail ci-après. Les solutions aqueuses d'amine peuvent contenir différentes quantités de l'amine jusqu'à la limite de solubilité de l'amine choisie en particulier. Avantageusement, lors de l'utilisation de la monométhylamine, cette dernière peut être mélangée avec le solvant organique sous la forme d'une solution aqueuse d'amine contenant environ 30 à 40% en poids de monométhylamine pour la formation de la dispersion de réaction biphasique. En variante, l'amine primaire peut aussi être mélangée avec la dispersion de réaction aqueuse/organique sous forme de gaz anhydre ou de liquide. La solution aqueuse d'amine se forme dans le milieu de réaction en raison de la dissolution préférentielle de l'amine dans la fraction aqueuse

du système biphasique.

L'ester d'acide acétone dicarboxylique utilisé dans le procédé de l'invention répond à la formule générale:



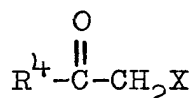
où R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle ou alkaryle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone ou davantage. De préférence, R^2 et R^3 représentent tous deux des radicaux alkyle inférieurs, c'est-à-dire de 1 à 5 atomes de carbone ou des radicaux benzyle. Les radicaux R^2 et R^3 peuvent être identiques ou différents, mais sont de préférence identiques dans une même molécule. Des exemples d'esters d'acide acétone dicarboxylique qui conviennent aux fins de l'invention sont l'acétone dicarboxylate de diméthyle, l'acétone dicarboxylate de diéthyle, l'acétone-dicarboxylate de diisopropyle, l'acétone-dicarboxylate de di-n-propyle, l'acétone dicarboxylate de diisobutyle, l'acétone-dicarboxylate de di-n-pentyle, l'acétone-dicarboxylate de dibenzyle, l'acétone dicarboxylate de méthyle et d'éthyle etc. Les esters d'acide acétone dicarboxylique préférés sont l'acétone dicarboxylate de diéthyle et l'acétone dicarboxylate de diisopropyle.

Les esters d'acide acétone dicarboxylique utilisés dans le procédé peuvent être synthétisés, par exemple, par réaction de l'acide citrique ou de ses esters avec un acide anhydre comme l'acide chlorosulfonique ou l'oléum puis, si nécessaire, par estérification de l'acide acétone dicarboxylique. Des procédés de ce genre sont décrits plus en détail dans le brevet allemand n°1.160.841 et dans le bre-

CD.MJ.GP.4

vet des Etats-Unis d'Amérique n°2.887.508. Les esters d'acide acétone-dicarboxylique peuvent être utilisés dans le procédé de l'invention à l'état isolé sous forme de liquide sensiblement pur. Avantageusement toutefois, l'ester d'acide acétone-dicarboxylique peut être ajouté à la dispersion de réaction à l'état de solution dans le même solvant organique, par exemple le dichloroéthane, qui sert également de fraction organique du milieu de réaction biphasique aqueux/organique.

Le composé carbonylé substitué qui est le troisième réactif pour la cyclisation donnant naissance aux esters pyrroliques répond à la formule générale:



où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone et X représente un radical "labile", c'est-à-dire qui ne devient pas un substituant du composé pyrrolique que donne la cyclisation. Par exemple, R^4 peut représenter un radical aryle, alkyle, alkyle substitué ou cycloalkyle comptant 1 à environ 10 atomes de carbone ou davantage. De préférence, R^4 représente un radical alkyle inférieur, par exemple de 1 à 4 atomes de carbone et plus spécialement le radical méthyle. Le radical "labile" X peut être, par exemple, un radical tosyloxy ou halogénure, par exemple iodure, chlorure, bromure ou fluorure. Les radicaux labiles chlorure et bromure sont préférés. Les composés carbonylés substitués spécialement préférés sont la chloroacétone et la bromoacétone.

Suivant le premier aspect de l'invention, la cyclisation donnant naissance à l'ester pyrrolique est exécutée dans une dispersion de réaction biphasique comprenant de l'eau et un solvant organique liquide non miscible à l'eau.

7

079508

Ce solvant organique non miscible à l'eau doit évidemment être inerte, c'est-à-dire sensiblement indifférent à l'égard des réactifs formant l'ester pyrrolique dans les conditions de la cyclisation. De préférence, le solvant organique non miscible à l'eau est plus lourd que celui-ci afin que la séparation de la phase organique contenant les réactifs soit facilitée dans les applications industrielles. Les solvants utiles ont fréquemment un point d'ébullition de 35 à 175°C pour faciliter leur élimination par distillation.

Des solvants organiques convenant pour le milieu de réaction biphasique utilisé sont, par exemple, les hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés et hydrocarbures aromatiques non solubles dans l'eau, de même que d'autres liquides organiques quelconques non miscibles à l'eau formés principalement de carbone et d'une proportion pondérale mineure d'hydrogène avec ou sans proportion mineure d'un ou plusieurs autres éléments comme l'oxygène, l'azote, les halogènes etc. Des exemples de solvants organiques appropriés sont l'hexane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le 1,1-dichloroéthane, le trichloroéthylène, le benzène, le chlorobenzène, le p-dichlorobenzène, le toluène, le xylène et l'éther diéthylique. Les solvants organiques préférés sont les halogénoalkanes comme les dichloroéthanes, le dichlorométhane et le chloroforme.

De manière générale, le milieu de réaction biphasique peut comprendre, sur base exempte de réactifs, environ 50 à 90% et plus avantageusement environ 65 à 75% en poids du solvant organique non miscible à l'eau et environ 10 à 50% et de préférence environ 25 à 35% en poids d'eau. Le milieu de réaction biphasique est utilisé en quantité suffisante pour dissoudre les réactifs lorsqu'ils sont ajoutés

CONFIDENTIAL

initialement. De préférence, le rapport pondéral du milieu de réaction à la quantité totale des réactifs donnant naissance aux esters pyrroliques est d'environ 5:1 à 1:1 et plus avantageusement d'environ 1,6:1 à 1,3:1.

Lorsque la cyclisation formant les esters pyrroliques est exécutée dans une dispersion de réaction biphasique comme décrit précédemment, le rendement en esters pyrroliques recherché peut être plus élevé que celui atteint lorsque le milieu de réaction est monophasique. Bien que la validité de l'invention ne soit liée à celle d'aucune hypothèse particulière, la Demanderesse est portée à croire que la cyclisation a lieu dans la phase organique du mélange de réaction. Le fait que l'amine primaire est relativement moins soluble dans la phase organique que dans la phase aqueuse limite peut-être la quantité d'amine en présence dans la phase organique réactive. Les concentrations des réactifs et composés intermédiaires dans la phase organique sont donc, croit-on, de nature à améliorer le rendement en ester pyrrolique recherché dans le système biphasique. La présence du solvant organique est utile aussi pour absorber la chaleur que dégage la cyclisation et permet donc une addition plus rapide des réactifs que si le milieu de réaction ne contenait pas le solvant.

Suivant un second aspect du procédé pour conduire la cyclisation formant les esters pyrroliques, les trois réactifs principaux sont de préférence combinés de façon que l'ester d'acide acétone dicarboxylique et le composé carbonylé substitué soient introduits de manière sensiblement simultanée dans le milieu de réaction contenant l'amine. Par addition "sensiblement simultanée", il convient d'entendre une combinaison de réactifs telle que le rapport molaire du composé carbonylé substitué à l'ester d'acide acétone-di-

7

SECRET

carboxylique se mélangeant au milieu de réaction s'échelonne d'environ 1,6:1 à 1,4:1 pendant que ces deux réactifs sont ajoutés au mélange de réaction. Il est évident qu'une addition sensiblement simultanée des réactifs comprend aussi la situation dans laquelle l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et le composé carbonylé substitué sont admis de manière continue dans le récipient de réaction à des débits tels que le rapport molaire requis entre les deux réactifs se maintienne pendant toute l'addition. Une addition sensiblement simultanée des réactifs peut aussi comprendre la situation dans laquelle l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et le composé carbonylé substitué sont ajoutés par paire d'incréments distincts à la condition que le rapport molaire des quantités totales de chaque réactif ne tombe jamais en dehors de l'intervalle de 1,6:1 à 1,4:1. Au moins une partie et de préférence l'ensemble de l'amine primaire se trouve dans le milieu de réaction avant le début de l'addition sensiblement simultanée des deux autres réactifs.

Lors de l'addition de l'ester d'acide acétone dicarboxylique au milieu de réaction contenant l'amine primaire, il se forme en général un composé intermédiaire sous la forme d'un précipité blanc. Ce composé intermédiaire pourrait être un sel d'amine de l'ester d'acide acétone dicarboxylique. La réaction ultérieure de ce composé intermédiaire avec le composé carbonylé, par exemple la chloroacétone, conduit finalement au diester pyrrolique substitué désiré. Comme il apparaît que le composé intermédiaire se décompose avec le temps, l'addition sensiblement simultanée de l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et du composé carbonylé substitué favorise, croit-on, la formation du diester pyrrolique en permettant la réaction du composé intermédiaire avant sa décomposition. La conduite simultanée de la réaction.

CD.MJ.GP.4

SECRET

tion et de l'addition conformément à l'invention est donc spécialement efficace pour obtenir un rendement acceptablement élevé en produit dans une fabrication industrielle à grand débit où la maîtrise du dégagement de chaleur pendant la cyclisation nécessite une addition lente des réactifs et une longue durée de réaction.

Suivant une forme de réalisation préférée de l'invention, le perfectionnement du mode opératoire consistant dans l'établissement d'un milieu de réaction biphasique aqueux/organique et le perfectionnement consistant dans l'addition sensiblement simultanée des réactifs sont appliqués au cours du même procédé. Des procédés présentant ce double perfectionnement sont spécialement avantageux. Pour assurer un rendement convenable en diester pyrrolique substitué recherché, l'amine primaire et le composé carbonylé substitué peuvent être utilisés en excès stoechiométrique sur la quantité d'ester d'acide acétone-dicarboxylique. En règle générale, le rapport molaire de l'amine primaire à l'ester d'acide acétone-dicarboxylique peut être d'au moins environ 3,5:1 et est de préférence d'au moins environ 4,3:1. En règle générale, le rapport molaire du composé carbonylé substitué à l'ester d'acide acétone-dicarboxylique peut être d'au moins environ 1,2:1 et est de préférence d'au moins environ 1,5:1. Pour des raisons d'économie, il est évidemment désirable de réduire jusqu'au minimum les quantités des réactifs utilisés en excès. Il est dès lors avantageux que le rapport molaire de l'amine à l'ester d'acide acétone-dicarboxylique soit d'environ 3,5:1 à 10:1 et que le rapport molaire du composé carbonylé substitué à cet ester soit d'environ 1,2:1 à 5:1. La Demanderesse a en effet découvert avec surprise qu'en travaillant dans un milieu de réaction biphasique et/ou en ajoutant en substance simultanément les réactifs, on peut choisir un débit

CD.MJ. GP.4

CONFIDENTIAL

plus élevé pour les réactifs et un excès plus faible des réactifs pour un même rendement en ester pyrrolique que lorsqu'on n'applique pas ces deux perfectionnements.

Le milieu de réaction utilisé aux fins de l'invention est en général agité et refroidi pendant toute la durée de la réaction. Le milieu de réaction biphasique préféré est maintenu à l'état de dispersion à la température de réaction voulue pendant toute la durée de la réaction par agitation et refroidissement. L'agitation doit être suffisante pour la formation d'une dispersion uniforme contenant la phase aqueuse et la phase organique, de même que le composé intermédiaire précipité solide éventuellement formé pendant la réaction. Le milieu de réaction peut aussi être refroidi pendant la majeure partie de la réaction de façon que sa température se maintienne au-dessous d'environ 45°C et de préférence au-dessous d'environ 40°C, par exemple de 20 à 40°C. Les températures du milieu de réaction de plus d'environ 45°C tendent à faire baisser le rendement en diester pyrrolique recherché et/ou à favoriser la formation de quantités exagérées et indésirables de sous-produits de cyclisation. Tant l'agitation que la température du milieu de réaction peuvent être entretenues jusqu'au moment où la cyclisation formant l'ester pyrrolique a atteint l'avancement désiré. En règle générale, une durée de réaction d'environ 1 à 8 heures après achèvement de l'addition des réactifs donne satisfaction.

Après achèvement de la réaction, différents procédés d'isolement et purification et/ou traitements complémentaires de l'ester pyrrolique substitué recherché sont applicables. Après la formation de l'ester pyrrolique, mais avant que l'agitation soit arrêtée, par exemple, le milieu de réaction peut être acidifié au moyen d'acide chlorhydrique

7

CONFIDENTIAL

concentré pour la suppression de l'excès d'amine et/ou des sous-produits de la phase organique. L'agitation peut être alors interrompue et le mélange de réaction biphasique peut être admis à se séparer en 1) une phase aqueuse comprenant de l'eau, divers réactifs en excès et des sous-produits de réaction, ainsi qu'une faible quantité du diester pyrrolique substitué recherché et 2) une couche organique contenant le solvant organique non miscible à l'eau et la majeure partie du diester pyrrolique. La couche aqueuse et la couche organique peuvent être séparées de façon classique et, si la chose est désirée, la couche aqueuse peut être extraite avec un supplément de solvant organique pour la collecte de la petite quantité d'ester pyrrolique qu'elle contient encore. Après cette extraction, l'extrait qui contient l'ester pyrrolique peut être mélangé avec la phase organique initialement séparée.

Lorsqu'il faut obtenir un diester pyrrolique sensiblement pur, le solvant organique peut être chassé de la phase organique contenant l'ester suivant les techniques classiques de la distillation. Le diester pyrrolique peut être aussi hydrolysé en diacide pyrrolique, si la chose est désirée, sans isolement du diester. Cette opération peut être exécutée par addition d'hydroxyde de sodium à la phase organique pour la formation du sel disodique de diacide pyrrolique dans une phase aqueuse, le diacide pyrrolique étant ultérieurement libéré par addition d'un acide fort.

Le procédé de synthèse des diesters pyrroliques conformes à l'invention est illustré par les exemples non limitatifs ci-après.

EXEMPLE 1 -

On introduit 144 ml d'une solution aqueuse à 40% en poids de monométhylamine et 140 ml de dichloroéthane

CD.MJ. GP.4

dans un ballon à fond rond de 1000 ml muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre. Tandis qu'on agite ce mélange pour le maintenir à l'état de dispersion uniforme et qu'on le refroidit pour maintenir la température de réaction entre 25 et 35°C, on ajoute en substance simultanément par paire de "giclées" 77,6 g (0,384 mole, soit 76 ml) d'acétone-dicarboxylate de diéthyle et 48 ml (0,576 mole) de chloroacétone. L'addition de la première giclée d'acétone-dicarboxylate de diéthyle immédiatement avant la première giclée de chloroacétone assure un léger excès molaire initial de l'ester sur l'acétone. On ajoute l'acétone-dicarboxylate de diéthyle et la chloroacétone par incréments en 95 minutes comme précisé au tableau suivant.

T e m p s (minutes)	Quantité (ml) d'acé- tone-dicarboxylate de diéthyle ajouté	Quantité (ml) de chloroacétone ajouté
environ 1	10	5
5	16	10
20	24	15
35	32	20
50	40	25
65	50	30
75	58	35
85	68	41
95	76	48

Au terme de l'addition des réactifs, on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure, puis on le refroidit au bain de glace et on l'acidifie au-dessous de 25°C avec environ 60 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après l'acidification, on agite le mélange pendant environ 20 minutes et on vérifie son acidité au moyen de papier indicateur du pH avant de le verser dans une ampoule à décan-

CD.MJ.GP.4

tation. La séparation donne 207 ml (245,1 g) de couche organique inférieure et 234 ml (249,5 g) de couche aqueuse. (L'extraction de cette couche aqueuse au moyen de 25 ml de dichloroéthane donne moins de 1,3 g du diester). On lave la couche organique (207 ml, soit 245,1 g) avec 60 ml d'eau de distribution pour obtenir après séparation 203 ml (139,2 g) de couche organique et 62 ml (61 g) de couche aqueuse.

Après le lavage, on introduit la couche organique (203 ml soit 239,2 g) dans un ballon de 500 ml pour chasser le dichloroéthane par distillation sous la pression atmosphérique (la température de la phase vapeur étant de 76 à 83°C et la température au ballon étant de 92 à 130°C), puis sous vide vers la fin de la distillation. Le dichloroéthane ainsi récupéré en quantité de 125 ml (151,3 g, récupération de 89,3%) peut être utilisé à nouveau pour la synthèse de l'ester pyrrolique sans être davantage purifié.

Après la distillation, on ajoute 50 ml d'isopropanol (point d'ébullition 82,4°C) à 60-75°C au résidu, après quoi on ajoute encore 170 ml d'eau de distribution à 60-75°C. Au terme de l'addition, on poursuit l'agitation à la température du bain-marie pendant 1 heure avant de filtrer le tout. On lave le gâteau de filtration soigneusement à l'eau de distribution pour en éliminer les substances colorées et on l'essore par dépression dans l'entonnoir pour obtenir 86,4 g de 3-carbéthoxy-1,4-diméthylpyrrole-2-acétate d'éthyle humide.

Par séchage à l'air et à la température ambiante, le gâteau de filtration humide donne 65,8 g du diester sec, le rendement étant donc de 67,7%.

En remplaçant dans le mode opératoire de l'exemple 1 le dichloroéthane par une quantité équivalente de dichlorométhane ou de chloroforme, on atteint une production

sensiblement analogue de 3-carbéthoxy-1,4-diméthylpyrrole-2-acétate d'éthyle.

EXEMPLE 2 -

On répète les opérations de l'exemple 1 à l'échelle du litre. On introduit 432 ml d'une solution aqueuse à 40% en poids de monométhylamine et 420 ml de dichlorométhane dans un ballon à fond rond d'une capacité de 2000 ml muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre. Tandis qu'on agite le mélange pour le maintenir à l'état de dispersion uniforme et qu'on le refroidit pour entretenir une température de réaction de 25 à 35°C, on ajoute en substance simultanément 232,8 g (1,15 mole, soit 228 ml) d'acétone-dicarboxylate de diéthyle et 144 ml (159,6 g soit 1,73 mole) de chloroacétone de façon que la quantité de chloroacétone reste en faible excès molaire sur la quantité d'acétone-dicarboxylate de diéthyle qu'on introduit dans le ballon.

Au terme de l'addition des réactifs, on agite le mélange à 25-35°C pendant 1 heure, puis on le refroidit au bain de glace et on l'acidifie à 25°C au moyen d'environ 180 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après l'acidification, on agite le mélange de réaction pendant environ 30 minutes, puis on vérifie son acidité au moyen de papier indicateur du pH avant de le verser dans une ampoule à décantation. La séparation donne environ 620 ml de couche organique inférieure et environ 700 ml de couche aqueuse. On extrait la couche aqueuse au moyen de 60 ml de dichloroéthane. On mélange les solutions dans le dichloroéthane dont le volume total est ainsi d'environ 685 ml, puis on les lave avec environ 180 ml d'eau de distribution. On obtient ainsi le 3-carbéthoxy-1,4-diméthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en solution dans le dichloroéthane. L'analyse d'une prise de la solution du produit dans le dichloroéthane indique que le ren-

CD.MJ.GP.4

dement est de 63%.

EXEMPLE 3 -

On produit le 3-carbéthoxy-1,4-diméthylpyrrole 2-acétate d'éthyle à l'atelier pilote pour illustrer que le procédé de l'invention est applicable à l'échelle industrielle. A cette fin, on introduit 482 kg de dichloroéthane dans un réacteur muni d'un agitateur et d'un système de refroidissement. On introduit ensuite dans le réacteur 359 kg d'une solution aqueuse à 40% en poids de monométhylamine. Pendant le fonctionnement de l'agitateur, on introduit dans le mélange de réaction 27 kg d'acétone-dicarboxylate de diéthyle brut et immédiatement ensuite 18,5 kg de chloroacétone. On maintient la température du mélange de réaction au-dessous de 35°C. On ajoute alors successivement sept charges identiques d'acétone-dicarboxylate de diéthyle et de chloroacétone et on poursuit la réaction pendant encore 1 heure.

On transfère le mélange de réaction dans un autre réacteur analogue où on le refroidit à 20°C. On ajoute alors 196 kg d'acide chlorhydrique à 37% tandis qu'on agite le mélange de réaction et qu'on maintient sa température au-dessous de 25°C. On arrête l'agitateur et on laisse le mélange de réaction se séparer en 30 minutes en une phase aqueuse supérieure et en une phase organique inférieure. On transfère la phase organique inférieure dans un autre réacteur et on extrait la phase aqueuse restante avec un supplément de 69 kg de dichloroéthane. A nouveau, après avoir séparé l'extrait organique de la couche aqueuse, on l'ajoute à la phase organique provenant de la première séparation.

On ajoute 167 litres d'eau au mélange des phases organiques et on agite le nouveau mélange pendant 30 minutes, puis on le laisse se séparer pendant 30 minutes. On sépare la phase organique inférieure et on l'introduit dans un autre

CD.MJ. GP.4

réacteur. La phase organique ainsi recueillie se trouve au pH de la neutralité et on en prélève un échantillon pour le dosage de la quantité d'ester pyrrolique. Ce procédé conduit à un rendement en ester pyrrolique d'environ 54% sur la base de la quantité initiale d'acétone-dicarboxylate de diéthyle.

EXEMPLE 4 -

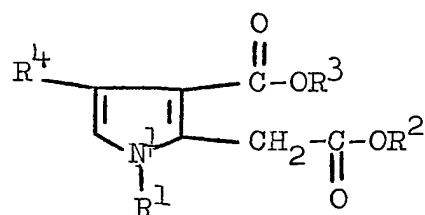
On prépare le 3-carboisopropoxy-1,4-diméthylpyrrole-2-acétate d'isopropyle comme décrit ci-après. On adapte un réfrigérant et un agitateur mécanique à un ballon à fond rond à trois cols d'une capacité de 500 ml. On introduit 144 ml d'une solution aqueuse à 40% en poids de monométhylamine et 140 ml de dichloroéthane dans le ballon et on agite le tout. On introduit dans un premier entonnoir 95,9 g (0,38 mole) d'acétone-dicarboxylate de diisopropyle d'une pureté de 92% et dans un second entonnoir 48 ml (0,6 mole) de chloroacétone. Tandis qu'on agite le mélange de réaction dans le ballon et qu'on le maintient à une température de 25 à 35°C, on ajoute simultanément l'acétone-dicarboxylate de diisopropyle et la chloroacétone au contenu du ballon en 25 minutes en entretenant un léger excès molaire de chloroacétone pendant l'addition.

On agite ensuite le mélange de réaction pendant 1 heure à 30-35°C, puis on le refroidit à environ 10°C et on l'acidifie avec 85 ml d'acide chlorhydrique concentré. On agite ce mélange pendant encore 30 minutes, puis on l'introduit dans une ampoule à décantation. On laisse le mélange se séparer en une couche aqueuse supérieure et une couche organique inférieure. On sépare la couche aqueuse et on l'extrait avec un supplément de 25 ml de dichloroéthane qu'on sépare alors et qu'on mélange avec la couche organique initiale. On lave le mélange des couches organiques avec

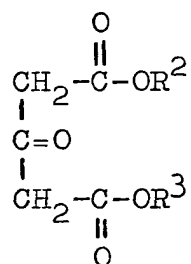
60 ml d'eau. On chasse le dichloroéthane de la fraction organique et on pèse le produit résiduel. On obtient ainsi le 3-carboisopropoxy-1,4-diméthylpyrrole-2-acétate d'isopropyle avec un rendement en produit brut d'environ 85 moles % sur la base de la quantité d'acétone-dicarboxylate de diisopropyle de départ.

R E V E N D I C A T I O N S.

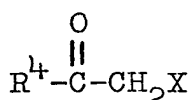
1 - Procédé de production d'un ester pyrrolique substitué de formule:



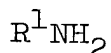
où R^1 représente un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle ou alkaryle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone, suivant lequel on mélange un ester d'acide acétone-dicarboxylique de formule:



où R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle ou alkaryle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone, et un composé carbonylé substitué de formule:



où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone et X représente un radical labile, avec un milieu de réaction contenant une amine primaire de formule:



où R^1 représente un radical hydrocarbyle comptant jusqu'à environ 20 atomes de carbone, le milieu de réaction étant maintenu à une température de moins d'environ 45°C pendant une durée suffisante pour la formation de l'ester pyrrolique substitué,

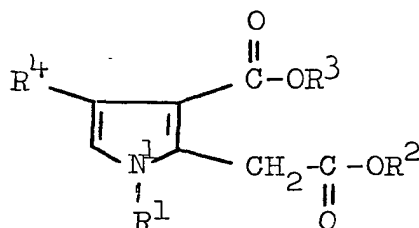
caractérisé en ce qu'on mélange les réactifs en appliquant un perfectionnement choisi parmi:

A) celui suivant lequel on forme un milieu de réaction biphasique comprenant une dispersion d'une solution aqueuse de l'amine primaire et d'un solvant organique inerte non miscible à l'eau et on mélange l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et le composé carbonylé substitué au milieu de réaction à l'état de dispersion;

B) celui suivant lequel on ajoute l'ester d'acide acétone dicarboxylique et le composé carbonylé substitué au milieu de réaction contenant l'amine primaire de façon sensiblement simultanée de manière que le rapport molaire du composé carbonylé substitué à l'ester d'acide acétone-dicarboxylique soit d'environ 1,6:1 à 1,4:1 pendant la durée d'addition de ces réactifs au milieu de réaction et

C) celui suivant lequel on exécute la réaction en mélangeant l'ester d'acide acétone-dicarboxylique et le composé carbonylé substitué de cette manière sensiblement simultanée avec le milieu de réaction biphasique à l'état de dispersion contenant l'amine.

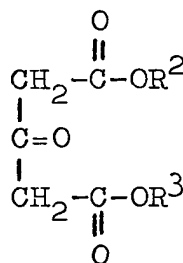
2 - Procédé perfectionné de production d'un ester pyrrolique substitué de formule:



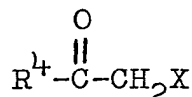
où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que:

A) on forme par agitation un milieu de réaction consistant essentiellement en une dispersion d'une solution aqueuse d'une amine primaire de formule R^1NH_2 , où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, et d'un solvant organique inerte non miscible à l'eau;

B) on mélange le milieu de réaction à l'état de dispersion avec un diester d'acide acétone-dicarboxylique de formule:



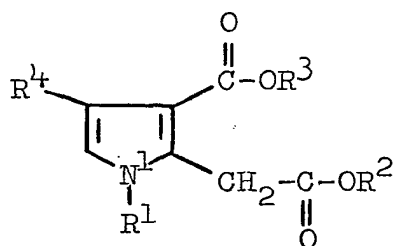
où R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, et avec un composé carbonylé substitué de formule:



où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 4 atomes de carbone et X représente un radical labile choisi parmi les radicaux tosyloxy, chlorure et bromure, et

C) on maintient le milieu de réaction à l'état de dispersion à une température inférieure à environ 45°C pendant une durée suffisante pour la formation de l'ester pyrrolique substitué.

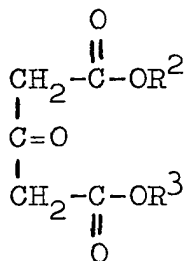
3 - Procédé perfectionné de production d'un ester pyrrolique substitué de formule:



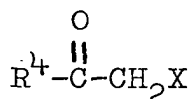
où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que:

A) on forme un milieu de réaction consistant essentiellement en une solution aqueuse d'une amine primaire de formule R^1NH_2 , où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone;

B) on ajoute à ce milieu de réaction de manière sensiblement simultanée un diester d'acide acétone-dicarboxylique de formule:



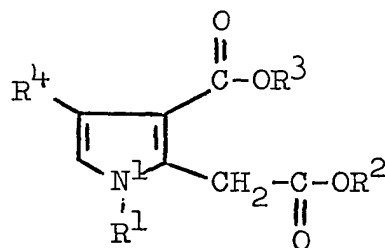
où R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle d'environ 1 à 5 atomes de carbone, et un composé carbonylé substitué de formule:



où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 4 atomes de carbone et X représente un radical labile choisi parmi les radicaux tosyloxy, chlorure et bromure, l'addition sensiblement simultanée étant exécutée de façon que le rapport molaire du composé carbonyle substitué au diester d'acide acétone-dicarboxylique soit d'environ 1,6:1 à 1,4:1 pendant la durée au cours de laquelle les réactifs sont ajoutés au milieu de réaction, et

C) on maintient le milieu de réaction à une température inférieure à environ 45°C pendant une durée suffisante pour la formation de l'ester pyrrolique substitué.

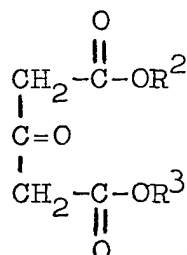
4 - Procédé perfectionné de synthèse d'un ester pyrrolique substitué de formule:



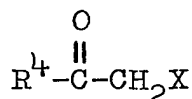
où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que:

A) on forme par agitation un milieu de réaction consistant essentiellement en une dispersion d'une solution aqueuse d'une amine primaire de formule R^1NH_2 , où R^1 représente un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, et d'un solvant organique inerte non miscible à l'eau;

B) on ajoute au milieu de réaction à l'état de dispersion de manière sensiblement simultanée un diester d'acide acétone-dicarboxylique de formule:



où R^2 et R^3 représentent chacun un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone, et un composé carbonylé substitué de formule:



où R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur d'environ 1 à 5 atomes de carbone et X représente un radical labile choisi parmi les radicaux tosyloxy, chlorure et bromure, l'addition sensiblement simultanée étant effectuée de manière que le rapport molaire du composé carbonylé substitué au diester d'acide acétone-dicarboxylique soit d'environ 1,6:1 à 1,4:1 pendant la durée au cours de laquelle les réactifs sont ajoutés au milieu de réaction à l'état de dispersion et

C) on maintient le milieu de réaction à l'état de dispersion à une température inférieure à environ 45°C pendant une durée suffisante pour la formation de l'ester pyrrolique substitué.

5 - Procédé suivant les revendications 1, 2, 3 ou 4, caractérisé en ce que:

A) le rapport molaire de l'amine au diester d'acide acétone-dicarboxylique est d'au moins environ 3,5:1 et

B) le rapport molaire du composé carbonylé substitué au diester d'acide acétone-dicarboxylique est d'au moins CD.MJ.

environ 1,2:1.

6 - Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on maintient la température du milieu de réaction entre environ 20 et 40°C pendant toute la réaction formant l'ester pyrrolique.

7 - Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que:

A) l'amine primaire est la monométhylamine et

B) le composé carbonyle substitué est la chloroacétone.

8 - Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le diester d'acide acétone-dicarboxylique est le diester diéthylique.

9 - Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le diester d'acide acétone-dicarboxylique est le diester diisopropylique.

10 - Procédé suivant la revendication 1, 2 ou 4, caractérisé en ce que:

A) le milieu de réaction à l'état de dispersion comprenant la solution d'amine et de solvant organique est formé par agitation et comprend environ 50 à 90% en poids de solvant organique et environ 50 à 10% en poids d'eau, sur base exempte des réactifs;

B) le rapport pondéral du milieu de réaction à la quantité totale d'amine, de diester d'acide acétone-dicarboxylique et de composé carbonyle substitué est d'environ 5:1 à 1:1;

C) le rapport molaire de l'amine au diester d'acide acétone dicarboxylique est d'au moins environ 3,5:1 et

D) le rapport molaire du composé carbonyle substitué au diester d'acide acétone-dicarboxylique est d'au moins environ 1,2:1.

11 - Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce que:

A) la solution aqueuse d'amine comprend environ 30 à 40% en poids d'une alkylamine inférieure primaire;

b) le diester d'acide acétone-dicarboxylique est choisi parmi les diesters diéthyliques et les diesters diisopropyliques et

C) le composé carbonylé substitué est une halo-génoacétone.

12 - Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que le solvant organique non miscible à l'eau est choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

13 - Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce qu'on maintient la température du milieu de réaction entre environ 20 et 40°C pendant toute la réaction formant l'ester pyrrolique.

14 - Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que:

A) l'amine primaire est la monométhylamine;

B) le composé carbonylé substitué est choisi parmi la chloroacétone et la bromoacétone et

C) le solvant organique non miscible à l'eau est choisi parmi le dichloroéthane, le dichlorométhane et le chloroforme.

15 - Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce que le composé carbonylé substitué est la chloroacétone.

16 - Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant organique non miscible à l'eau est le dichloroéthane.

17 - Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que le diester d'acide acétone-dicarboxylique est le diester diéthylique.

18 - Procédé suivant la revendication 16, caractérisé en ce que le diester d'acide acétone-dicarboxylique est le diester diisopropylique.

19 - Procédé suivant la revendication 1, 2 ou 4, caractérisé en ce que le solvant organique est plus lourd que l'eau.

20 - Procédé suivant la revendication 19, caractérisé en ce qu'on recueille une solution de l'ester pyrrolique substitué dans le solvant organique en interrompant l'agitation du milieu de réaction après la formation de l'ester pyrrolique substitué, de façon à laisser le milieu de réaction se séparer en une couche organique et en une couche aqueuse, et en séparant ensuite de la couche aqueuse la couche organique contenant le produit.

Bruxelles, le 19 octobre 1979

P.Pon.de MALLINCKRODT, INC.

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

