

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 juin 2012 (21.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/080647 A2

- (51) Classification internationale des brevets :
C07C 51/12 (2006.01) C07C 61/08 (2006.01)
C07C 51/14 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/052957
- (22) Date de dépôt international :
13 décembre 2011 (13.12.2011)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1004839 13 décembre 2010 (13.12.2010) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AET
GROUP [FR/FR]; 1336 route de l'Esteron, F-06830 Gil-
lette (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PILIA, Rai-
mondo [FR/FR]; 29 rue Fragonard, F-06800 Cagnes-sur-
mer (FR). TRANI, Alexandre [FR/FR]; 13 bis rue des Ar-
bousiers, F-06510 Carros (FR). MARIE, Sabrina
[FR/FR]; 5 rue des Escoffiers, F-06830 Revest-les-Roches
(FR). DE PANTHOU, Fabrice [FR/FR]; 44 Bd Napoléon
3, F-06200 Nice (FR).
- (74) Mandataire : SCHMIDT, Martin; Ixas Conseil, 15 rue
Emile Zola, F-69002 Lyon (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : CONTINUOUS METHOD FOR THE CARBONYLATION OF ALCOHOLS, IN PARTICULAR OF PHENYL ALCOHOLS

(54) Titre : PROCÉDÉ CONTINU DE CARBONYLATION D'ALCOOLS, ET NOTAMMENT DE PHÉNYLALCOOLS

(57) Abstract : The invention relates to a continuous method for the carbonylation of an $(R^1R^3)C-X$ alcohol in acid, where: R^1 and R^3 are radicals bonded to the carbon atom by means of a single covalent bond, or an aliphatic cyclic compound that integrates the central carbon atom and bonds to the latter on each side by means of a single covalent bond; and $C-X$ is $C(R)-OH$, where R is $(Z^1Z^2)HC-$ or $(Z^1Z^2)C-$, it being a given that said radical $(Z^1Z^2)C-$ can be a substituted or unsubstituted unsaturated cyclic compound such as a benzene cyclic compound. Said method is carried out in a piston reactor provided with a mechanical axial agitation means, and in said method: a) at least one liquid phase comprising said raw alcohol is continuously added, optionally into an appropriate solvent, and a strong acid is also continuously added; b) said at least one liquid phase is subjected to mechanically axially agitated under the influence of a CO pressure of 2 to 250 bar during a transit time t of between 10 seconds and 10 minutes; and c) the liquid phase is removed from said reactor, and in said method, the temperature increase ΔT of the liquid, between the input thereof and removal thereof in/from the reactor, is controlled such that the ratio $\Delta T/AT_{ad}$ (where AT_{ad} is the adiabatic temperature increase) is between 0.02 and 0.6 when the ratio between the characteristic heat transfer time t_{therm} and the characteristic matter transfer time t_{mat} is between 1 and 50.

(57) Abrégé : Procédé continu de carbonylation d'un alcool de type $(R^1R^3)C-X$ en acide, où : R^1 , R^3 représentent des restes liés à l'atome de carbone par une liaison covalente simple, ou un cycle aliphatique qui intègre l'atome de carbone central et qui est lié à ce dernier de chaque côté par une liaison covalente simple; et $C-X$ représente $C(R)-OH$ où R représente $(Z^1Z^2)HC-$ ou $(Z^1Z^2)C-$, sachant que ce radical $(Z^1Z^2)C-$ peut être un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique, ledit procédé étant exécuté dans un réacteur piston pourvu d'un moyen mécanique d'agitation axiale, et dans lequel procédé : a) on fait entrer, de manière continue au moins une phase liquide comportant ledit alcool de départ, éventuellement dans un solvant approprié, et un acide fort, b) on soumet ladite au moins une phase liquide sous agitation mécanique axiale, à l'influence d'une pression de CO comprise entre 2 et 250 bar, pendant un temps de passage t compris entre 10 secondes et 10 minutes, c) on sort la phase liquide dudit réacteur,

[Suite sur la page suivante]



WO 2012/080647 A2

et dans lequel procédé l'augmentation de température ΔT du liquide entre l'entrée et la sortie du réacteur est contrôlée de manière à ce que le rapport $\Delta T / AT_{ad}$ (où AT_{ad} représente l'augmentation adiabatique de température) soit compris entre 0,02 et 0,6 lorsque le rapport entre le temps caractéristique de transfert de chaleur t_{therm} et le temps caractéristique de transfert de matière t_{mat} est compris entre 1 et 50.

Procédé continu de carbonylation d'alcools, et notamment de phényl alcools

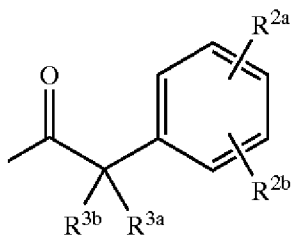
Domaine technique de l'invention

L'invention concerne la synthèse organique, à savoir la synthèse d'acides carboxyliques par carbonylation directe d'alcools dans un procédé continu. Elle concerne plus particulièrement la synthèse d'acides phénylalkyliques, qui sont des intermédiaires de synthèse utiles en chimie pharmaceutique, par carbonylation directe de phénylalkylalcools.

10 Etat de la technique

On sait que les acides carboxyliques, et en particulier phénylalkyliques, peuvent être obtenus à partir des phénylalkylalcools par carbonylation à l'aide de CO sous pression, éventuellement en présence d'un catalyseur.

La demande de brevet WO 02/079134 (F.Hoffmann-La-Roche AG) décrit un procédé de fabrication de composés de formule :



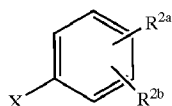
dans laquelle :

- R^{2a} et R^{2b} sont, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, halogène, alcoxy inférieur, cyano, -COOH, alcoxycarbonyl inférieur, alkyle inférieur, et
- R^{3a} et R^{3b} sont, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, alkyle inférieur, cycloalkyle inférieur, ou ensemble, $-(CH_2)_n$, avec $n = 2, 3$ ou 5 .

Dans un exemple, ce procédé est utilisé en mode batch (discontinu) pour la synthèse de l'acide 2-3,5-bis-trifluorométhylphényl)-2-méthyl-propionique par réaction de 2-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-propan-2-ol avec du CF_3SO_3H dans du CH_2Cl_2 à une température de $20^\circ C$ et une pression de 30 bars de CO pendant 170 minutes. Les molécules visées présentent un intérêt pharmaceutique.

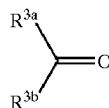
Ce procédé implique deux étapes :

(a) la réaction d'un dérivé de type réactif de Grignard d'une molécule de formule

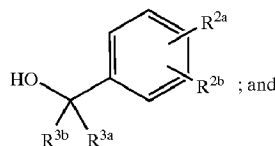


dans laquelle X est Cl, Br ou I,

avec une molécule de type



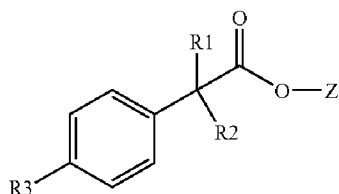
pour former une molécule de type :



b) la carbonylation de cette dernière molécule en présence d'un acide fort.

La demande de brevet US 2007/0161814 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) décrit un procédé de fabrication d'un acide carboxylique phenylalkyle ou d'un dérivé d'un acide carboxylique phenylalkyle, de formule :

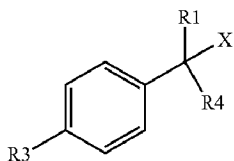
5



où :

- R1 et R2 sont indépendamment l'un de l'autre un alkyle en C₁-C₄,
- R3 est -C(O)-(C₁-C₄)alkyle ou -C(O)-(C₃-C₆)cycloalkyle,
- Z est l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₁₀.

Le procédé, effectué dans un autoclave, comprend la réaction d'un composé de formule



où :

- X est Cl, BR ou OH, et
- R4 est R2,
- R1 et R3 étant définis ci-dessus,

avec du CO, en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique ou un super-acide.

L'article intitulé « Agitated continuous mini-reactors: an industrial option for fine chemicals » de Fabrice de de Panthou et Pierre Giuliano, paru dans Chemistry Today, vol. 26, n°3, décrit la conversion d'un alcool benzylique en l'acide correspondant par carbonylation directe en continu sous 40 bars de pression de CO à environ 50°C dans un réacteur continu : l'acide visé est l'acide α-méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzène-éthanoïque), connu sous son nom pharmaceutique ibuprofène.

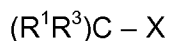
15

Il existe un besoin pour des procédés simples et efficaces qui permettent d'obtenir des acides carboxyliques avec un haut rendement et un faible taux d'impuretés.

Objets de l'invention

20

L'objet de l'invention est un procédé continu de carbonylation d'un alcool dit « alcool de départ » en acide dit « acide visé », l'alcool de départ étant :



où :

- R^1, R^3 représentent des restes liés à l'atome de carbone par une liaison covalente simple, ou un cycle aliphatique qui intègre l'atome de carbone central et qui est lié à ce dernier de chaque côté par une liaison covalente simple ; et
- 5 • $C - X$ représente $C(R) - OH$
 où R représente $(Z^1Z^2)HC-$ ou $(Z^1Z^2)C-$, sachant que ce radical $(Z^1Z^2)C -$ peut être un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique,

10 ledit procédé étant exécuté dans un réacteur piston, de préférence de forme cylindrique, ledit réacteur étant pourvu d'un moyen mécanique d'agitation axiale, et dans lequel procédé

- on fait entrer, de manière continue, de préférence à une extrémité dudit réacteur, au moins une phase liquide comportant ledit alcool de départ, éventuellement dans un solvant approprié, et un acide fort,
- 15 -
- on soumet ladite au moins une phase liquide sous agitation mécanique axiale, à l'influence d'une pression de CO comprise entre 2 et 250 bar, et préférentiellement entre 5 et 100 bar, pendant un temps de passage t compris entre 10 secondes et 10 minutes, préférentiellement entre 10 secondes et 6 minutes, et plus préférentiellement entre 45 secondes et 4 minutes,
- 20 -
- on sort la phase liquide dudit réacteur,

et dans lequel procédé la température de ladite au moins une phase liquide au cours de la réaction est avantageusement comprise entre $0^\circ C$ et $150^\circ C$, préférentiellement entre $10^\circ C$ et $100^\circ C$, et encore plus préférentiellement entre $20^\circ C$ et $80^\circ C$,

25 et dans lequel procédé l'augmentation de température ΔT du liquide entre l'entrée et la sortie du réacteur est contrôlée de manière à ce que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ (où ΔT_{ad} représente l'augmentation adiabatique de température) soit compris entre 0,02 et 0,6 lorsque le rapport entre le temps caractéristique de transfert de chaleur t_{therm} et le temps caractéristique de transfert de matière t_{mat} est compris entre 1 et 50.

30

$C - X$ peut représenter $(R^1R^3)(HZ^1Z^2C)C - OH$.

L'acide visé peut correspondre à la formule : $R - (R^1R^3)C - COOH$ ou
 à la formule $Z^1Z^2C - (R^1R^3)C - COOH$.

35 R^1 et R^3 peuvent être, simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, sélectionnés dans le groupe constitué par : H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl, linéaire ou ramifié, possiblement partiellement ou totalement halogéné ; un reste aryl, par exemple phényl,

substitué ou non. R^1 et R^3 peuvent aussi représenter ensemble un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de préférence égal à 2, 3, 4, ou 5.

Z^1 et Z^2 peuvent être, simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, sélectionnés dans le groupe constitué par : H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl, linéaire ou ramifié, 5
possiblement partiellement ou totalement halogéné ; un reste aryl, par exemple phényl, substitué ou non. (Z^1Z^2) peuvent aussi représenter ensemble un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de préférence égal à 2, 3, 4, ou 5.

L'élément structurel $(Z^1Z^2)C$ (représenté par le symbole R) peut être un cycle insaturé, substitué ou non, et de préférence un cycle benzénique ou un radical phényl mono- ou 10
polysubstitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés de préférence dans le groupe constitué par :

H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl linéaire ou ramifié et éventuellement partiellement ou totalement substitué, de préférence par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un ou plusieurs groupes alkyle (de préférence méthyl, éthyl, propyl, butyl), et encore 15
plus préférentiellement par un ou plusieurs radicaux CF_3 ou C_2F_5 .

Le procédé selon l'invention ne peut se dérouler qu'en présence d'un acide fort. Cet acide est avantageusement sélectionné parmi :

- l'acide sulfurique,

20 - un superacide présentant une acidité plus forte que l'acide sulfurique concentré sur l'échelle de Hammett,

- un acide de type Lewis (de préférence $AlCl_3$ ou SbF_5),

- un complexe entre un acide de type Lewis et un acide protonique (de préférence le complexe formé entre l'acide fluorosulfonique HSO_3F et le SbF_5),

25 et de préférence sélectionné dans le groupe constitué par : l'acide perchlorique, l'acide trifluoroacétique, l'acide fluoroantimonique HSb_6 , l'acide chlorosulfonique, l'acide fluorosulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique HSO_3CF_3 , ce dernier étant particulièrement préféré.

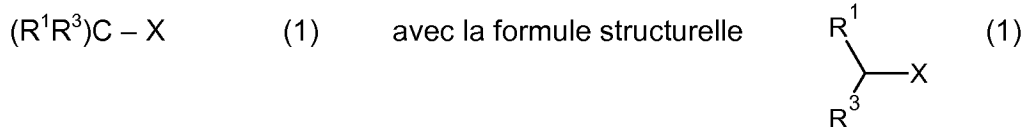
30 Avantageusement, le procédé selon l'invention est conduit de manière à ce que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ soit compris entre 0,02 et 0,2 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 1,5 et 12, et de préférence de manière à ce que $\Delta T / \Delta T_{ad}$ soit compris entre 0,03 et 0,15 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 2 et 8.

Avantageusement, il est conduit de manière à ce que $3 \text{ s} < t_{mat} < 10 \text{ s}$.

Description détaillée

Nous décrivons ici en détail le procédé selon l'invention.

Le composé de départ (appelé ici « l'alcool de départ ») est :

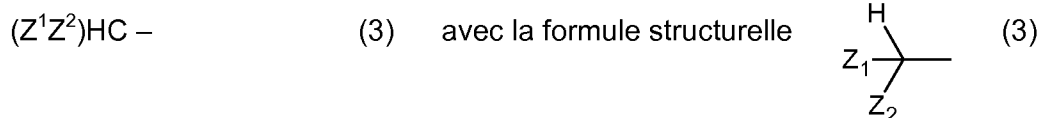


où :

- R¹, R³ représentent des restes liés à l'atome de carbone par une liaison covalente simple, ou un cycle aliphatique qui intègre l'atome de carbone central et qui est lié à ce dernier de chaque côté par une liaison covalente simple ; et

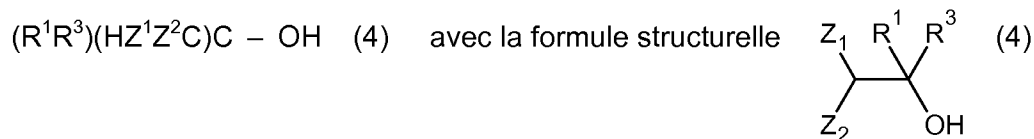
- 5 • C – X représente C(R) – OH (2)

où R représente



sachant que ce radical (3a) peut être un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique,

à titre d'exemple un tel composé de type (2) est :



10

Le composé visé (appelé ici « l'acide visé »), produit de la réaction de carbonylation selon l'invention, est :

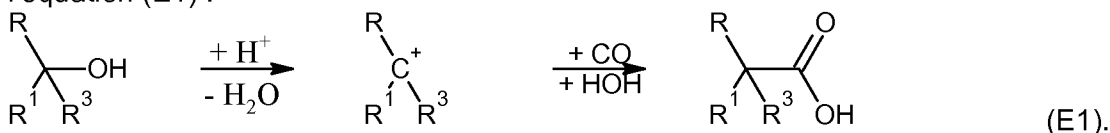


ou plus précisément : Z¹Z²C - (R¹R³)C – COOH (6),

- 15 sachant que dans le radical Z¹Z²C (3a) de cette formule (6), l'atome de carbone C peut être saturé et porte dans ce cas un atome d'hydrogène, ou peut être insaturé, par exemple dans le cas où ledit radical (3a) est un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique.

- 20 Les inventeurs pensent, sans vouloir être enfermés dans cette explication, que le procédé selon l'invention procède par des réactions, qui passent par un carbocation tertiaire.

Dans le cas où C-X représente le radical (2), la réaction pourrait se dérouler selon l'équation (E1) :



25

De manière typique, ce procédé comprend donc trois étapes mécanistiques :

- (i) la déshydratation de l'alcool en présence d'un acide fort et la formation du carbocation ;
- (ii) la carbonylation du carbocation – acylium, en présence de CO sous pression ;
- 5 (iii) l'hydrolyse de l'acylium pour former l'acide carboxylique correspondant.

Le procédé selon l'invention est un procédé continu, mis en oeuvre dans un réacteur tubulaire de type piston à agitation horizontale. Par conséquent, ces trois étapes mécanistiques ne sont pas visibles séparément et ne correspondent pas à des séquences
10 identifiables dans l'exécution du procédé.

Nous donnons ici des précisions sur le type de composés qui peuvent être obtenus par le procédé selon l'invention.

15 R^1 et R^3 peuvent être, simultanément ou indépendamment l'un de l'autre :

- H ; F, Cl, Br, I ;
- un reste alkyl, linéaire ou ramifié, possiblement partiellement ou totalement halogéné ;
- un reste aryl, par exemple phényl, substitué ou non.

20 Par ailleurs, R^1 et R^3 peuvent faire partie d'un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de préférence égal à 2, 3, 4, ou 5.

Z^1 et Z^2 peuvent être, simultanément ou indépendamment l'un de l'autre :

- H ; F, Cl, Br, I ;
- 25 • un reste alkyl, linéaire ou ramifié, possiblement partiellement ou totalement halogéné ;
- un reste aryl, par exemple phényl, substitué ou non ;

sachant que :

- (Z^1Z^2) peut être un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de
30 préférence égal à 2, 3, 4, ou 5 ;
- comme indiqué ci-dessus, l'élément structurel $(Z^1Z^2)C$ (représenté par le symbole R) peut également être un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique ; par exemple R peut être un radical phényl mono- ou polysubstitué, notamment par un ou plusieurs atome d'un halogène ou un ou plusieurs groupes
35 alkyle (notamment méthyl, éthyl, propyl, butyl) linéaire ou ramifié et éventuellement partiellement ou totalement substitué (par exemple halogéné), par exemple par un ou plusieurs radicaux CF_3 ou C_2F_5 .

Le procédé selon l'invention se déroule en présence d'un acide fort. On peut utiliser par exemple l'acide sulfurique, mais on préfère un superacide, c'est-à-dire un acide présentant une acidité H_0 plus forte que l'acide sulfurique concentré sur l'échelle de Hammett, bien connue de l'homme du métier ; on préfère un acide avec une acidité H_0 d'au moins 12,0. A ce titre, on peut utiliser l'acide perchlorique, l'acide trifluoroacétique, l'acide fluoroantimonique HSb_6 , l'acide chlorosulfonique, l'acide fluorosulfonique, ou de préférence l'acide trifluorométhanesulfonique HSO_3CF_3 (appelé souvent « acide triflique »). On peut également utiliser des acides de type Lewis ($AlCl_3$, SbF_5 par exemple) ou des complexes entre un acide de type Lewis et un acide protonique (par exemple le complexe formé entre l'acide fluorosulfonique HSO_3F et le SbF_5 qui est connu sous la dénomination « acide magique »).

Le procédé selon l'invention peut se dérouler en présence d'un solvant, qui contribue à la dissipation thermique de l'enthalpie de réaction. Ce solvant doit être inerte par rapport à l'acide fort et à la carbonylation, et il doit pouvoir dissoudre d'une manière suffisante l'alcool de départ. On peut utiliser par exemple un alcane halogéné (tel que le CH_2Cl_2), un chlorobenzène, un alkylbenzène (tel que le toluène).

Le procédé selon l'invention est exécuté dans un réacteur continu de type réacteur piston (appelé aussi réacteur à écoulement piston), de longueur L et de volume V , dans lequel les espèces chimiques (notamment l'alcool de départ éventuellement dans son solvant, l'acide fort, le CO gazeux) entrent à une extrémité et se déplacent tout au long du réacteur en se transformant progressivement. Le réacteur a de préférence une forme cylindrique. Il doit être pourvu d'un moyen d'agitation axiale, et de préférence d'un moyen mécanique d'agitation axiale. On entend ici par moyen d'agitation axiale tout dispositif qui assure une agitation du mélange réactionnel sur toute la longueur, ou partie significative de celle-ci, par un moyen possédant un axe parallèle à l'axe du réacteur. Ce moyen d'agitation axiale facilite, d'une part, le déroulement de la réaction, en mélangeant les espèces chimiques entrant avec le catalyseur, qui se trouve sous forme dispersée dans une phase liquide, et facilite d'autre part le transfert thermique.

Dans le procédé selon l'invention :

- on fait entrer, de manière continue, de préférence à une extrémité dudit réacteur, au moins une phase liquide comportant ledit alcool de départ, éventuellement dans un solvant approprié, et un acide fort,
- on soumet ladite au moins une phase liquide sous agitation mécanique axiale, à l'influence d'une pression de CO comprise entre 2 et 250 bar, et préférentiellement entre 5 et 100 bar, pendant un temps de passage t compris entre 10 secondes et 10 minutes, préférentiellement entre 10 secondes et 6 minutes, et plus préférentiellement entre 45 secondes et 4 minutes,

- on sort la phase liquide dudit réacteur.

La température de ladite au moins une phase liquide au cours de la réaction est
 5 avantageusement comprise entre 0°C et 150°C, préférentiellement entre 10°C et 100°C,
 et encore plus préférentiellement entre 20°C et 80°C.

Une caractéristique essentielle du procédé selon l'invention est le contrôle soigneux de
 l'augmentation de température ΔT du liquide entre l'entrée et la sortie du réacteur, qui doit
 être telle que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ (où ΔT_{ad} représente l'augmentation adiabatique de
 10 température) est compris entre 0,02 et 0,6 lorsque le rapport entre le temps
 caractéristique de transfert de chaleur t_{therm} et le temps caractéristique de transfert de
 matière t_{mat} est compris entre 1 et 50.

Le réacteur piston possède un profil de température et de concentration qui peuvent
 15 varier le long de son axe. Un tel réacteur peut être modélisé comme une suite de
 réacteurs élémentaires disposés en série le long d'un axe et ayant chacun une longueur
 ΔL et un volume ΔV . Dans les conditions de fonctionnement de ce réacteur, la
 composition de l'alimentation et le débit volumique total F sont uniformes et constants, et
 le temps de séjour

$$20 \quad \tau = V/F \quad \text{(Equation 1)}$$

est constant pour toutes les molécules entrant dans le réacteur. Ce type de réacteur est
 connu, et l'homme du métier sait également que si l'on réalise une réaction très
 exothermique dans un réacteur piston, le transfert radial de chaleur peut devenir limitant.
 C'est le cas des réactions de carbonylation,

25

Le procédé selon l'invention implique une réaction chimique de type



où ν est le coefficient stoechiométrique du gaz et ν_p est le coefficient stoechiométrique du
 produit. Selon l'invention, le gaz B est du CO, et l'alcool de départ à carbonyler se
 30 présente sous la forme d'un liquide pur ou dilué dans un solvant liquide, ou sous la forme
 d'un solide dilué dans un solvant liquide, et cette phase liquide comporte un acide fort.

D'une façon générale, les performances des réacteurs sont données par deux grandeurs
 caractéristiques, qui décrivent respectivement le transfert thermique et le transfert de
 35 matière. Ces temps caractéristiques de transfert sont définies ci-dessous par des
 équations simplifiées (le modèle hydrodynamique étant le même, que le réacteur soit un
 réacteur piston ou un réacteur parfaitement agité, dans la mesure où la réaction
 d'hydrogénation est limitée par le transfert de matière) :

- le temps caractéristique de transfert de chaleur $t_{\text{therm}} = \frac{\rho C_p V_{\text{liq}}}{KS}$ (Equation 3)

- le temps caractéristique de transfert de matière $t_{\text{mat}} = 1/(k_L a)$ (Equation 4).

Dans ces équations, les paramètres suivants sont utilisés :

- la masse volumique du liquide ρ ,
- 5 - la capacité calorifique du liquide C_p ;
- le coefficient global de transfert K , défini ci-dessous ;
- la surface d'échange thermique S (constante pour un réacteur donnée, car fixée par sa conception) ;
- le produit entre le coefficient de transfert de matière gaz-liquide côté liquide, k_L , et l'aire
- 10 interfaciale spécifique, a , définie ci-dessous.

Plus le temps caractéristique de transfert est petit, plus le système est performant et transfère rapidement la chaleur et la matière (respectivement).

15 Nous décrivons ici de manière sommaire la détermination du coefficient K bien connue de l'homme du métier.

Le coefficient global de transfert K (appelé aussi coefficient d'échange global) est défini par l'équation

$$\Phi = K S \Delta T_{\text{ml}} \quad (\text{Equation 5})$$

20 où S est la surface d'échange (en l'espèce pour un réacteur cylindrique, $S = \pi D L$ où D est le diamètre intérieur et L la longueur intérieure de la partie du tube du réacteur dans laquelle le gaz entre en contact avec le liquide), ΔT_{ml} est la différence de température moyenne logarithmique :

$$\Delta T_{\text{ml}} = \frac{[(T(\text{caloporteur})_{\text{sortie}} - T(\text{procédé})_{\text{entrée}}) - [(T(\text{caloporteur})_{\text{entrée}} - T(\text{procédé})_{\text{sortie}})]}{\ln\{[(T(\text{caloporteur})_{\text{sortie}} - T(\text{procédé})_{\text{entrée}}) / [(T(\text{caloporteur})_{\text{entrée}} - T(\text{procédé})_{\text{sortie}})]\}}$$

25 et Φ est la puissance (en Watts, température de référence 25°C) gagnée par le flux de chaleur côté procédé. Pour une réaction donnée, ces paramètres dépendent de la géométrie du réacteur et du débit ; ils peuvent être déterminés aisément.

30 Le coefficient $k_L a$, également bien connu de l'homme du métier, peut être déterminé expérimentalement par une procédure qui, afin de ne pas alourdir inutilement la description de l'invention, est décrite ci-dessous comme « Exemple 1 ».

35 Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, on utilise un réacteur continu de type piston possédant les caractéristiques suivantes :

- Transfert de matière : $0,1 \text{ s}^{-1} < k_{LA} < 0,3 \text{ s}^{-1}$ soit $3 \text{ s} < t_{\text{mat}} < 10 \text{ s}$

- Transfert de chaleur: $K = 300 \text{ à } 1000 \text{ W /m}^2 \text{ /}^\circ\text{C}$ (préféré : $700 \text{ W /m}^2 \text{ /}^\circ\text{C}$, et encore plus préférentiellement : environ $550 \text{ W /m}^2 \text{ /}^\circ\text{C}$)
(on considère ici le coefficient de transfert partiel du liquide avec le métal).

5 Dans un mode de réalisation typique, le temps caractéristique de transfert $t_{\text{therm}} = \frac{\rho C_p V_{\text{liq}}}{KS}$ est de l'ordre de 25 secondes (avec $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$ $C_p = 2000 \text{ J/kg/}^\circ\text{C}$).

Dans ce mode de réalisation avantageux, le rapport des temps caractéristiques est donc :

$$2 < (t_{\text{therm}}/t_{\text{mat}}) < 8$$

10

Dans le procédé selon l'invention, l'augmentation de température du liquide ΔT entre l'entrée et la sortie du réacteur est telle que :

$$\frac{\Delta T}{\Delta T_{\text{ad}}} = \frac{t_{\text{therm}}}{(t_{\text{therm}} + \tau_{\text{liq}})} X_A \tag{Equation 6}$$

15 où

- ΔT_{ad} est l'augmentation adiabatique de température

$$\Delta T_{\text{ad}} = \frac{(-\Delta_r H) C_{A0}}{\rho C_p} \tag{Equation 7}$$

- $\Delta_r H$ est l'enthalpie de la réaction,
- X_A est le coefficient stoechiométrique du composé A.

20

Pour le cas d'une conversion totale de A (i.e. $X_A = 1$) on peut récrire l'équation (6) en

$$\frac{\Delta T}{(\Delta T_{\text{ad}})} = \frac{M}{(t_{\text{mat}}/t_{\text{therm}} + 1)} \tag{Equation 8}$$

25 où M désigne le rapport stoechiométrique : $M = \frac{P}{\nu_{\text{He}} C_{A0}}$ (Equation 9)

dans lequel

- P signifie la pression de travail
- He signifie coefficient de Henry
- C_{A0} signifie la concentration du liquide à l'entrée du réacteur.

30 Le choix des conditions opératoires du procédé selon l'invention fait intervenir trois grandeurs :

- l'augmentation adiabatique de température en milieu non dilué

$$(\Delta T_{ad})_{pur} = \frac{(-\Delta_r H)(C_{A0})_{pur}}{\rho C_p} \quad (\text{Equation 10})$$

- le rapport stoechiométrique calculé sur la concentration des réactifs purs

$$M_{pur} = \frac{P}{v_{He}(C_{A0})_{pur}} \quad (\text{Equation 11})$$

- le facteur de dilution F défini par $(C_{A0})_{travail} = \frac{(C_{A0})_{pur}}{F}$ (Equation 12).

- 5 Les inventeurs ont découvert qu'un régime de fonctionnement particulier d'un réacteur piston permet de résoudre le problème posé. Ce régime est expliqué ici dans le cas d'une réaction avec un coefficient stoechiométrique $v_p = 1$, comme c'est le cas par exemple pour l'hydrogénation de l'ortho-crésol (utilisée dans l'exemple 1 pour déterminer le paramètre $k_L a$ du réacteur) ou la carbonylation d'un alcool. Ce régime concerne à la fois
- 10 un régime d'écoulement et un régime d'agitation.

En effet, selon l'invention, on conduit la réaction de manière à ce que l'augmentation de température ΔT du liquide entre l'entrée et la sortie du réacteur soit telle que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ (où ΔT_{ad} représente l'augmentation adiabatique de température) est compris entre

15 0,02 et 0,6 lorsque le rapport entre le temps caractéristique de transfert de chaleur t_{therm} et le temps caractéristique de transfert de matière t_{mat} est compris entre 1,5 et 50. Ce procédé peut être utilisé sans solvant, i.e. le mélange entre ledit alcool de départ et l'acide fort constitue le liquide qui entre dans le réacteur. Mais il est préférable d'utiliser un solvant approprié. Le plus souvent, le liquide qui entre dans le réacteur comporte deux

20 phases liquides : la phase organique qui comprend l'alcool de départ et son solvant, et la phase acide fort. La réaction procède dans ce cas en milieu triphasique, le gaz CO représentant la troisième phase. Le contrôle du transfert de masse est donc critique ; à cette fin, le réacteur doit posséder un moyen d'agitation axiale, qui sera décrit ci-dessous.

25 Dans un mode de réalisation préféré, le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ est compris entre 0,02 et 0,2 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 1,5 et 12. Dans un mode de réalisation encore plus préféré, $\Delta T / \Delta T_{ad}$ est compris entre 0,03 et 0,15 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 2 et 8.

30 Pour maintenir constante la température interne du réacteur, on peut ajuster la puissance de chauffage de la chambre de réaction du réacteur, sachant qu'une partie de l'énergie thermique nécessaire pour la maintenir à la température sélectionnée provient de l'enthalpie de la réaction de carbonylation qui se déroule dans la chambre de réaction.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de refroidir le réacteur, notamment lorsque la température de réaction est comprise entre 0°C et 30°C.

- Avantageusement, le procédé selon l'invention est mis en œuvre dans un réacteur piston tubulaire de forme cylindrique d'un diamètre intérieur compris entre 20 mm et 100 mm. Au-dessus de 100 mm, la productivité du réacteur diminue car pour que la surface d'échange reste importante, il faut diminuer le débit. Au-dessous de 20 mm, le rapport surface / volume est très important, mais le débit est insuffisant pour une production industrielle. De manière préférée, le diamètre intérieur du réacteur piston est comprise entre 30 mm et 75 mm, et de manière encore plus préférée entre 40 mm et 60 mm. La longueur de la chambre de réaction du réacteur est comprise entre 10 cm et 100 cm. Au-dessous de 10 cm, le temps de séjour est trop court. Au-dessus de 100 cm, l'usinage du réacteur tubulaire devient difficile, et l'agitation du mélange réactionnel est difficile à accomplir. Une longueur préférée se situe entre 20 cm et 80 cm.
- Le réacteur doit être pourvu d'un moyen d'agitation axiale, qui est de préférence un moyen mécanique d'agitation axiale. On entend ici par moyen d'agitation axiale tout dispositif qui assure une agitation du mélange réactionnel sur toute la longueur, ou partie significative de celle-ci, par un moyen possédant un axe parallèle à l'axe du réacteur. Différents moyen sont utilisables à cette fin, tels qu'une suite de malaxeurs, une vis sans fin, une hélice, mais ce moyen mécanique d'agitation axiale ne doit pas perturber le caractère « piston » du réacteur, tel que défini par l'équation (1). Ledit moyen d'agitation axiale facilite, d'une part, le déroulement de la réaction en mélangeant les espèces chimiques entrant dans le réacteur, et facilite d'autre part le transfert thermique.
- Le procédé continu peut être décrit comme comportant plusieurs étapes. Dans une première étape, on fait entrer, de manière continue, de préférence à une extrémité dudit réacteur, au moins une phase liquide comportant ledit alcool de départ et l'acide fort. Puis on soumet ladite au moins une phase liquide à une température comprise entre 0°C et 150°C et sous agitation mécanique axiale, à l'influence d'une pression de monoxyde de carbone comprise entre 1 et 200 bar (préférée : entre 2 et 50 bar) pendant un temps de passage t compris entre 1 seconde et 10 minutes (préférée : 10 secondes et 6 minutes, et encore plus préférentiellement 40 secondes à 3 minutes). Lorsque la phase liquide est arrivée à l'autre extrémité du réacteur, on la sort à l'autre extrémité du réacteur.
- Le procédé selon l'invention permet de produire des quantités industrielles d'acide carboxyliques, par exemple de l'ordre de 2 à 20 kg/h dans le cas des acides phénylalkyliques. Cela permet d'accéder à une production annuelle de l'ordre de 20 à 100 tonnes avec un seul réacteur. Pour un réacteur continu, cela représente une productivité

tout à fait intéressante sur le plan industriel, même dans le cas de molécules simples. Le coût d'investissement d'un réacteur capable de mettre en œuvre le procédé selon l'invention est plus faible que celui pour un réacteur de type batch, et le besoin en main d'œuvre est réduit. Le « scaling up » du procédé est fortement simplifié puisque le
5 procédé selon l'invention peut être mis en œuvre dans un réacteur continu industriel de petite taille, qui ne diffère pas beaucoup d'un réacteur expérimental de laboratoire. Pour accroître la productivité, on peut augmenter le diamètre du réacteur, mais cette possibilité est limitée par le transfert de chaleur, comme expliqué ci-dessus. Avantageusement, on utilise une pluralité de réacteurs, compte tenu de leur simplicité, du caractère continu du
10 procédé et du fait que ce procédé continu ne nécessite pas l'intervention de beaucoup de main d'œuvre

Nous décrivons ici de manière plus précise certains modes de réalisation de l'invention. Selon un premier mode de réalisation de l'invention, l'alcool de départ (1) est une
15 molécule dans laquelle C – X représente C(R) - OH (2) où R représente un radical phényl mono- ou polysubstitué, notamment par un halogène ou un groupe alkyle, par exemple le 2,3,4-trifluorophényl-, le 2,3,4-trichlorophényl-, le 2,3 (ou 3,4 ou 4,5 ou 2,5 ou 3,5 ou 2,4)-bischlorophényl-, le 2 (ou 3 ou 4 ou 5)-chlorophényl-, le 2 (ou 3 ou 4 ou 5)-fluorophényl-, 2 (ou 3 ou 4 ou 5)-méthylphényl, le 2,3 (ou 3,4 ou 4,5 ou 2,5 ou 3,5 ou 2,4)biméthylphényl-,
20 et le procédé se déroule de la manière suivante :

(a) L'alcool de départ (1) en solution dans du CH_2Cl_2 à une concentration d'environ 40% en masse, un acide fort (de préférence de l'acide triflique (trifluorométhane sulfonique) liquide) et le monoxyde de carbone gazeux sous une pression d'environ 5 à 50 bars (par
25 exemple 40 à 50 bars) sont introduits simultanément dans le réacteur préchauffé à la température visée ;

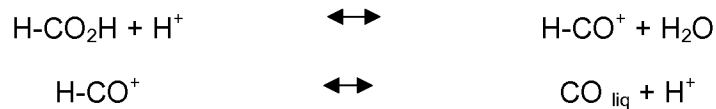
(b) L'agitation axiale dans le réacteur est l'ordre de 1400 tr/min, le temps de séjour est d'environ 3 minutes, la température (« température visée ») de la réaction est maintenue à 40°C – 50°C (par exemple 45°C environ), la pression de CO est constante et d'environ
30 5 à 50 bars (par exemple 40 à 50 bars) ;

(c) En sortie, la solution obtenue est refroidie en ligne à 20-25°C, puis détendue à la pression atmosphérique, collectée dans une première cuve pendant 7 minutes, puis dans une seconde cuve contenant de l'eau à environ 5°C ;

(d) Enfin, la solution est soumise à des étapes de séparation et de récupération connues
35 en tant que telles. A titre d'exemple : la phase aqueuse contenant l'acide triflique est séparée de la phase organique qui contient le l'acide visé, l'acide triflique est récupéré par distillation et recyclé dans la réaction, la phase organique est traitée à la soude pour

obtenir un sel de l'acide visé dans l'eau puis cette solution est acidifiée pour régénérer l'acide qui est extrait ; il peut être cristallisé dans un solvant approprié.

5 Selon un deuxième mode de réalisation, qui peut être une variante du premier, on utilise de l'acide formique en plus du CO sous pression, ce qui permet dans certains cas de diminuer la pression de CO et de mieux le solubiliser. Ce mécanisme implique probablement une réaction de déshydratation



10 conduisant à du CO créé *in situ* (symbolisé par CO_{liq}) qui est immédiatement disponible pour la carbonylation; le CO soluble est recréé dû à l'équilibre



Cependant, on observe dans certains cas que l'utilisation d'acide formique conduit à un produit moins pur.

15

Exemples

Exemple 1 :

20 Nous indiquons ici une méthode expérimentale utilisable pour déterminer le paramètre $k_L a$ d'un réacteur piston en utilisant une réaction simple et parfaitement connue et bien contrôlable, à savoir l'hydrogénation catalytique du nitrobenzène en aniline ($\text{Ph-NO}_2 + 3 \text{H}_2 \rightarrow \text{Ph-NH}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$, où Ph désigne un groupe phényle), qui toutefois se situe à l'extérieur de la présente invention.

25 On effectue cette réaction en phase liquide sans solvant, la phase gazeuse étant constituée d'hydrogène pur à une pression initiale de 2 bars. Le catalyseur est constitué de carbone pulvérulent (diamètre de particule équivalent de l'ordre de 50 μm) chargé à 5% en masse de palladium. La concentration massique du catalyseur est de 2,5 g/l et l'hydrogénation est effectuée à température ambiante. Un capteur de pression à quartz permet de mesurer la pression d'hydrogène en fonction du temps. Le réacteur dispose
30 d'une double enveloppe ; une circulation d'eau thermostatée à l'intérieur de la double enveloppe permet de maintenir constante la température du réacteur. Au départ, le réacteur non agité est maintenu sous pression d'azote ; il est ensuite purgé à l'hydrogène. A une pression d'hydrogène de 2 bars, on met en route l'agitation et enregistre la baisse

de la pression d'hydrogène. On laisse la réaction se poursuivre jusqu'à ce que la pression atteigne la valeur de 0,5 atm. Ensuite, on arrête l'agitation et repressurise l'appareil avec de l'hydrogène, puis on attend une dizaine de minutes et répète la mesure avec une vitesse d'agitation différente. Pour chaque essai effectué, on constate que la pression

5 d'hydrogène décroît suivant une loi exponentielle. Ainsi, en traçant $\ln P_{H_2}/P_0 = f(t)$, on obtient une droite dont la pente permet d'accéder au produit αk_{app} . Si l'on trace l'évolution de ce produit αk_{app} avec la vitesse d'agitation on observe un comportement asymptotique. Pour de faibles vitesses d'agitation, la conductance apparente augmente avec la vitesse d'agitation ; cela indique une limitation de la cinétique apparente pour le transfert gaz-

10 liquide. Pour des fortes vitesses d'agitation, on atteint un plateau ; cela indique que le transfert est limité, soit par la cinétique chimique soit par la cinétique du transfert de matière liquide – solide. L'exploitation de la courbe $\alpha k_{app} = f(\text{vitesse d'agitation})$ permet alors d'estimer la valeur de la conductance de transfert $k_L a$. En pratique, cinq à dix points expérimentaux sont suffisants pour déterminer cette valeur.

15

Nous indiquons ici les bases théoriques de cette détermination de $k_L a$.

En négligeant l'accumulation de l'hydrogène en phase liquide, on peut établir l'expression du flux de disparition de l'hydrogène en réacteur fermé.

20

$$\frac{dn_{H_2}}{dt} = -\frac{V_G}{RT} \frac{dP_{H_2}}{dt} = \varphi_{H_2} V_R \quad (1)$$

où

φ_{H_2} est le flux spécifique de disparition de l'hydrogène. Ce flux peut être exprimé en faisant apparaître ou bien la vitesse de réaction ou bien le flux de transfert :

$$\varphi_{H_2} = r_V \alpha = (K_{H_2} a)_{global} \left(\frac{P_{H_2}}{He} - C_{H_2}^{surface} \right) \quad (2)$$

25

sachant que r_V est la vitesse de réaction volumique de l'hydrogénation, α la rétention de solide dans le réacteur et $(K_{H_2} a)_{global}$ la conductance globale de transfert de l'hydrogène de la phase gazeuse vers la surface du catalyseur.

Le volume du catalyseur et la concentration en nitrobenzène étant considérés comme invariants au cours d'un essai, la vitesse de la réaction peut être exprimée comme

30 résultant d'une cinétique de premier ordre par rapport à la concentration en hydrogène, soit :

$$r_V = \eta k_V C_{NB} C_{H_2}^{surface} = k_V' C_{H_2}^{surface} \quad (3)$$

Lorsque la phase gazeuse est de l'hydrogène pure, la conductance globale de transfert peut être exprimée en fonction des conductances de transfert partielles gaz-liquide et liquide-solide par :

$$5 \quad \frac{1}{[K_{H_2} a]_{global}} = \frac{1}{k_L a_{LG}} + \frac{1}{k_S a_S \alpha} \quad (4)$$

où a_S est la surface spécifique du solide et a_{LG} la surface spécifique gaz-liquide. En combinant les expressions de la cinétique chimique et de la cinétique physique, le flux spécifique de disparition de l'hydrogène dans le réacteur peut être exprimé par :

$$10 \quad \varphi_{H_2} = \alpha k_{app} \frac{P_{H_2}}{He} \quad (5)$$

où αk_{app} est une conductance apparente qui intègre les limitations dues à la cinétique chimique, mais aussi les limitations dues à la cinétique physique.

$$15 \quad \frac{1}{\alpha k_{app}} = \frac{1}{[K_{H_2} a]_{global}} + \frac{1}{\alpha k_v'} = \frac{1}{k_L a_{LG}} + \frac{1}{\alpha} \left[\frac{1}{k_S a_S} + \frac{1}{k_v'} \right] \quad (6)$$

20 En injectant (5) dans (1) on obtient :

$$\frac{dP_{H_2}}{P_{H_2}} = -\alpha k_{app} \frac{V_R}{V_G} \frac{RT}{He} dt \quad (7)$$

dont

25 l'intégration conduit à :

$$\ln \frac{P_{H_2}}{P_0} = -\alpha k_{app} \frac{V_R}{V_G} \frac{RT}{He} (t - t_0) \quad (8)$$

L'interprétation de l'évolution de la pression d'hydrogène dans un système fermé permet ainsi de déterminer la conductance apparente du système. Cette dernière permet de remonter à la valeur de la conductance de transfert gaz-liquide.

Exemple 2 :

35 Nous décrivons ici en détail un exemple de réalisation du procédé selon l'invention ; cet exemple ne limite pas l'invention.

La réaction exploitée est la carbonylation du 2-(3-(trifluorométhyl)phényl) propan-2-ol) pour obtenir l'acide 2-(3(trifluorométhyl)phényl)-2-méthyl propionique.

5 L'alcool de départ peut être synthétisé par traitement du réactif Grignard correspondant avec un cétone ; cette réaction doit respecter des conditions précises pour éviter un risque d'explosion.

L'acide qui a été utilisé pour mettre en oeuvre le procédé selon l'invention était l'acide triflique, à raison de 2,5 parties par rapport à l'alcool pur.

10 Le réacteur tubulaire utilisé est en alliage Hastelloy C22. Il présente deux entrées pour des liquides et une entrée pour des gaz.

Le mode opératoire suivant a été mis en oeuvre :

- On prépare une solution de l'alcool de départ (à raison de 40% massique) dans du CH_2Cl_2 , cette solution est préchauffée à la température du réacteur (45°C).
- 15 - On injecte cette solution dans le réacteur avec un débit constant de 65 g/min (soit 26 g d'alcool pur), en même temps que l'acide triflique à raison de 65 g/min (soit 2,5 parties). La pression de CO est réglée par détendeur à 45 ± 2 bar en sortie de la bouteille et maintenue constante pendant la réaction ; la consommation était de l'ordre de 7 à 9 g / min. La température du réacteur est maintenue constante à
- 20 $45\pm 2^\circ\text{C}$, le temps de séjour du mélange réactionnel dans le réacteur est de l'ordre de 3 minutes. L'agitation horizontale pendant la réaction est réglée à 1400 tr/mn. Tous les débits sont contrôlés à l'aide de débitmètres massiques.
- En sortie du réacteur, la solution est refroidie en ligne à environ $20\text{-}25^\circ\text{C}$, puis détendue à la pression atmosphérique et collectée dans une première cuve
- 25 pendant 7 minutes (environ 2 fois le temps de séjour dans le réacteur). Enfin, elle est collectée dans une cuve contenant de l'eau à environ 5°C pour hydrolyse.
- On sépare la phase aqueuse contenant l'acide triflique pour revalorisation (distillation), la phase organique (solvant CH_2Cl_2 contenant l'acide carboxylique visé) est traitée à la soude pour former le sel de sodium dans l'eau. Enfin, on
- 30 acidifie pour obtenir l'acide visé qui est extrait et cristallisé dans du toluène.

Cet acide présente une grande pureté. Il peut être utilisé tel quel comme point de départ ou intermédiaire pour la synthèse d'autres molécules plus complexes, notamment de molécules à intérêt pharmaceutique.

35 Exemple 3 :

Par un procédé similaire à celui décrit à l'exemple 2, on a synthétisé les acides suivants à partir de leur alcool correspondant:

- (a) acide $\alpha,\alpha,3,5$ -tetraméthyl-benzène-acétique ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$, n° CAS : 93748-16-4).

(b) acide α,α ,diméthyl-3-(trifluorométhyl)-benzène-acétique ($C_{11}H_{11}F_3O_2$, n° CAS : 254895-42-6).

(c) acide α,α ,diéthyl-benzène-acétique ($C_{12}H_{16}O_2$, n° CAS : 5465-28-1).

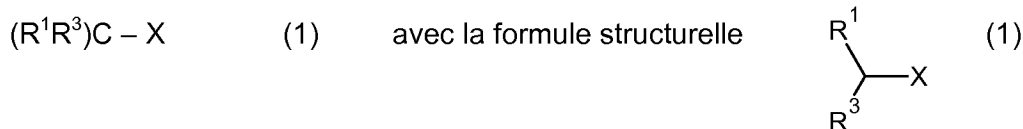
(d) acide 1-Adamantanecarboxylique ($C_{11}H_{16}O_2$, n° CAS : 828-51-3).

- 5 Le terme "alcool correspondant" identifie ici l'alcool selon la formule (1) qui conduit à l'acide visé selon la formule (5).

Dans une variante, on peut remplacer dans ces deux molécules (a) et (b) un ou plusieurs desdits groupes méthyle (CH_3) par un groupe éthyle ou n-propyle, et dans la molécule (c) un ou plusieurs desdits groupe éthyle par un groupe méthyle ou n-propyle.

REVENDEICATIONS

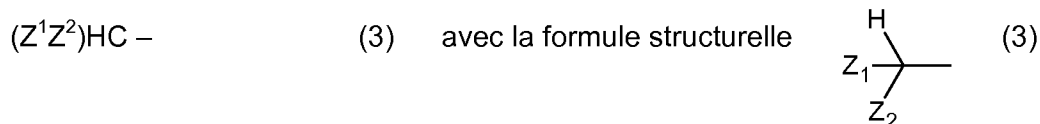
1. Procédé continu de carbonylation d'un alcool dit « alcool de départ » en acide dit « acide visé », l'alcool de départ étant :



5 où :

- R^1, R^3 représentent des restes liés à l'atome de carbone par une liaison covalente simple, ou un cycle aliphatique qui intègre l'atome de carbone central et qui est lié à ce dernier de chaque côté par une liaison covalente simple ; et
- $C - X$ représente $C(R) - OH$ (2)

10 où R représente



sachant que ce radical (3a) peut être un cycle insaturé, substitué ou non, tel qu'un cycle benzénique,

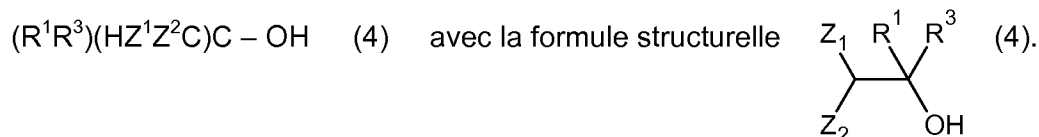
15 ledit procédé étant exécuté dans un réacteur piston, de préférence de forme cylindrique, ledit réacteur étant pourvu d'un moyen mécanique d'agitation axiale, et dans lequel procédé :

- on fait entrer, de manière continue, de préférence à une extrémité dudit réacteur, au moins une phase liquide comportant ledit alcool de départ, éventuellement dans un solvant approprié, et un acide fort,
- 20 - on soumet ladite au moins une phase liquide sous agitation mécanique axiale, à l'influence d'une pression de CO comprise entre 2 et 250 bar, et préférentiellement entre 5 et 100 bar, pendant un temps de passage t compris entre 10 secondes et 10 minutes, préférentiellement entre 10 secondes et 6 minutes, et plus préférentiellement entre 45 secondes et 4 minutes,
- 25 - on sort la phase liquide dudit réacteur,

et dans lequel procédé la température de ladite au moins une phase liquide au cours de la réaction est avantageusement comprise entre 0°C et 150°C, préférentiellement entre 10°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 20°C et 80°C,

et dans lequel procédé l'augmentation de température ΔT du liquide entre l'entrée et la sortie du réacteur est contrôlée de manière à ce que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ (où ΔT_{ad} représente l'augmentation adiabatique de température) soit compris entre 0,02 et 0,6 lorsque le rapport entre le temps caractéristique de transfert de chaleur t_{therm} et le temps caractéristique de transfert de matière t_{mat} est compris entre 1 et 50.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel C - X représente :



10

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'acide visé correspond à la formule :



15

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R^1 et R^3 , simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, sont sélectionnés dans le groupe constitué par : H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl, linéaire ou ramifié, possiblement partiellement ou totalement halogéné ; un reste aryl, par exemple phényl, substitué ou non ; ou caractérisé en ce que R^1 et R^3 représentent ensemble un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de préférence égal à 2, 3, 4, ou 5.

20

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Z^1 et Z^2 , simultanément ou indépendamment l'un de l'autre, sont sélectionnés dans le groupe constitué par : H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl, linéaire ou ramifié, possiblement partiellement ou totalement halogéné ; un reste aryl, par exemple phényl, substitué ou non, ou caractérisé en ce que (Z^1Z^2) représente un cycloalkyle de type $(CH_2)_n$, substitué ou non, où n est de préférence égal à 2, 3, 4, ou 5.

30

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel l'élément structurel $(Z^1Z^2)C$ (représenté par le symbole R) est un cycle insaturé, substitué ou non, et de préférence un

cycle benzénique ou un radical phényl mono- ou polysubstitué par un ou plusieurs groupes sélectionnés de préférence dans le groupe constitué par :

- 5 H ; F, Cl, Br, I ; un reste alkyl linéaire ou ramifié et éventuellement partiellement ou totalement substitué, de préférence par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un ou plusieurs groupes alkyle (de préférence méthyl, éthyl, propyl, butyl), et encore plu préférentiellement par un ou plusieurs radicaux CF_3 ou C_2F_5 .

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que ledit acide fort est sélectionné parmi :

- 10 - l'acide sulfurique,
- un superacide présentant une acidité plus forte que l'acide sulfurique concentré sur l'échelle de Hammett,
- un acide de type Lewis (de préférence $AlCl_3$ ou SbF_5),
15 - un complexe entre un acide de type Lewis et un acide protonique (de préférence le complexe formé entre l'acide fluorosulfonique HSO_3F et le SbF_5),
et de préférence sélectionné dans le groupe constitué par : l'acide perchlorique, l'acide trifluoroacétique, l'acide fluoroantimonique $HSbF_6$, l'acide chlorosulfonique, l'acide fluorosulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique HSO_3CF_3 , ce dernier étant
20 particulièrement préféré.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le rapport $\Delta T / \Delta T_{ad}$ est compris entre 0,02 et 0,2 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 1,5 et
25 12, et de préférence en ce que $\Delta T / \Delta T_{ad}$ est compris entre 0,03 et 0,15 lorsque t_{therm} / t_{mat} est compris entre 2 et 8.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que
30 $3 \text{ s} < t_{mat} < 10 \text{ s}$.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que ledit acide visé obtenu par ledit procédé est sélectionné dans le groupe formé par :

- 35 a) l'acide $\alpha,\alpha,3,5$ -tetraméthyl-benzène-acétique ($C_{12}H_{16}O_2$, n° CAS : 93748-16-4);
b) l'acide α,α -diméthyl-3-(trifluorométhyl)-benzène-acétique ($C_{11}H_{11}F_3O_2$, n° CAS : 254895-42-6);
c) l'acide α,α -diéthyl-benzène-acétique ($C_{12}H_{16}O_2$, n° CAS : 5465-28-1);

- d) l'acide 1-adamantanecarboxylique ($C_{11}H_{16}O_2$, n° CAS : 828-51-3),
chacun desdits acides étant obtenu à partir de son alcool correspondant, sachant que
dans les deux molécules (a) et (b) un ou plusieurs desdits groupes méthyle (CH_3) peut
être remplacé par un groupe éthyle ou n-propyle, et dans la molécule (c) un ou plusieurs
5 desdits groupe éthyle peut être remplacé par un groupe méthyle ou n-propyle.