



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication :

**0 100 877
B1**

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPÉEN

(45) Date de publication du fascicule du brevet :
18.06.86

(51) Int. Cl.⁴ : **C 25 B 3/04**

(21) Numéro de dépôt : **83106657.6**

(22) Date de dépôt : **07.07.83**

(54) Procédé de préparation des acides arylacétiques et arylpropioniques.

(30) Priorité : **13.07.82 FR 8212275**

(43) Date de publication de la demande :
22.02.84 Bulletin 84/08

(45) Mention de la délivrance du brevet :
18.06.86 Bulletin 86/25

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Documents cités :
US-A- 3 344 045
US-A- 3 764 492
JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 37, no. 12,
1972, pages 1951-1957, m.M. BAIZER et al.: "Electro-
lytic reductive coupling. XXI. Reduction of organic
halides in the presence of electrophiles"
JOURNAL OF THE ELECTROCHEMICAL SOCIETY,
vol. 111, janvier 1964, pages 74-78, S. WAWZONEK et
al.: "Polarographic studies in acetonitrile and
dimethylformamide"

(73) Titulaire : **COMPAGNIE GENERALE D'ELECTRICITE**
Société anonyme dite:
54, rue La Boétie
F-75382 Paris Cedex 08 (FR)

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFI-
QUE (CNRS)**
15, Quai Anatole France
F-75007 Paris (FR)

(72) Inventeur : **Fauvarque, Jean-François**
6, rue Joseph Barra
F-75006 Paris (FR)
Inventeur : **Jutand, Anny**
25, rue Mouton Duvernet
F-75014 Paris (FR)
Inventeur : **Chevrot, Claude**
43, rue Schnapper
F-78100 Saint-Germain en Laye (FR)
Inventeur : **Pfluger, Fernando**
59, Bld Marcel Sembat
D-93200 Saint-Denis (FR)
Inventeur : **Troupel, Michel**
9, Impasse de la Gobelette
F-77950 Maincy (FR)

(74) Mandataire : **Weinmiller, Jürgen et al**
Zeppelinstrasse 63
D-8000 München 80 (DE)

EP 0 100 877 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

L'invention concerne la préparation des acides arylacétiques et arylpropioniques à partir des halogénures de type benzylique, de formule ArCH_2X et $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{X}$ ou Ar désigne un groupe aromatique substitué ou non et X un halogène.

La fabrication des acides arylacétiques et arylpropioniques revêt une grande importance, car ils constituent une classe essentielle d'anti-inflammatoires, d'anesthésiques et sont également des précurseurs dans la préparation de pénicillines.

Il est connu de les fabriquer à partir des halogénures de type benzylique par cyanuration, carbonatation ou carbonylation. Toutefois ces réactions sont le plus souvent délicates, de faible sélectivité et de mauvais rendement.

On sait par ailleurs qu'il est possible de procéder à l'électrosynthèse des acides carboxyliques aromatiques ArCO_2H à partir d'halogénures aromatiques et de CO_2 sous pression atmosphérique en utilisant des catalyseurs formés par des complexes organiques de nickel.

Un tel procédé a été par exemple décrit dans l'article paru dans le Nouveau Journal de Chimie, vol. 5, n° 12 - 1981 pages 621 et suivantes, relatif aux travaux menés par Messieurs TROUPEL, PERICHON et FAUVARQUE et Madame ROLLIN.

Plus précisément, on a utilisé dans ce procédé, pour former les complexes organiques de nickel, la triphénylphosphine $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$.

Toutefois, on s'est aperçu que le procédé décrit ci-dessus n'était pas directement applicable au cas des halogénures benzyliques car dans ce cas n'était observée que la formation d'un composé bibenzylique. Ainsi dans le cas où le procédé est appliqué au chlorure de benzyle $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, on obtient seulement du dibenzyle $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

La présente invention permet de remédier à cet inconvénient et d'obtenir facilement par électrosynthèse des acides arylacétiques et arylpropioniques.

Elle a pour objet un procédé de préparation des acides arylacétiques et arylpropioniques, comportant une réduction électrochimique, sous atmosphère de dioxyde de carbone, d'halogénures de type benzylique de formule ArCH_2X ou $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{X}$, caractérisé par le fait que ladite réduction est effectuée en présence d'un catalyseur comprenant au moins un complexe organométallique dérivé d'un métal de transition associé à un coordinat bidenté ou tétradenté.

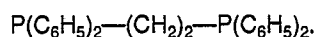
Par coordinat bidenté on désigne un ligand qui a deux sites de coordination sur le métal utilisé. Par coordinat tétradenté, on désigne un ligand qui a quatre sites de coordination sur le métal utilisé.

Le métal de transition est choisi de telle sorte qu'il forme avec les coordinats précédents un complexe organométallique électroréductible capable sous sa forme réduite de réagir avec l'halogénure de type benzylique. Le métal est avantageusement choisi dans le groupe comprenant le nickel et le cobalt.

Selon l'invention, le complexe organométallique est choisi dans le groupe formé d'une part par le nickel bis cyclooctadiène et d'autre part par les halogénures ligandés métalliques, de formule NiY_2L , Y étant un halogène, L le bipyridyle ou un coordinat de type diphosphine de formule $\text{PR}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{PR}_2$, dans laquelle P désigne le phosphore qui est un site de coordination, R étant un radical choisi dans le groupe formé par le radical phényle et les radicaux aliphatiques, n étant un nombre entier inférieur ou égal à 4.

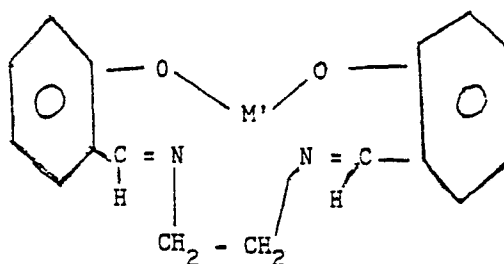
Lorsque R est le radical phényle, n peut être égal à 2, 3 ou 4. Lorsque R désigne le radical méthyle, avantageusement $n = 2$.

Selon un mode de réalisation de l'invention, on utilise comme coordinat L le diphenyle phosphino éthane (DPPE) de formule :



On peut également utiliser le diphenyle phosphino propane (DPPP) de formule $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ou le diméthyle phosphino éthane (DMPE) de formule $\text{P}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_2-\text{P}(\text{CH}_3)_2$.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention le catalyseur est constitué par un complexe M' salen où M' représente le nickel ou le cobalt et « salen » représente le coordinat tétradenté bis salicylidène éthylène diamine, le catalyseur ayant la formule :



Avantageusement, on utilisera le cobalt qui forme avec le coordinat « salen » un complexe plus facilement électroréductible que le complexe correspondant du nickel.

Les catalyseurs organométalliques conformes à l'invention peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

On peut également leur ajouter un cocatalyseur constitué par un halogénure ligandé métallique de formule $M_1Y_2L'_2$, L' étant un coordinat de formule PR'_3 , R' étant choisi dans le groupe formé par les radicaux alkyle et aryle, M_1 étant un métal de transition, avantageusement le nickel.

Ainsi, on peut utiliser comme second coordinat L' la triphényle phosphine (TPP) de formule $P(C_6H_5)_3$, la tributyle phosphine $P(C_4H_9)_3$, la tricyclohexyle phosphine $P(C_6H_{11})_3$.

Avantageusement, le catalyseur utilisé comporte environ quatre équivalents molaires correspondant au premier complexe MY_2L pour un équivalent molaire correspondant au second complexe $M_1Y_2L'_2$, M étant un métal de transition.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le catalyseur comprend au moins un complexe organométallique du type précité auquel on ajoute un coordinat monodenté ou bidenté du type précité, par exemple le cyclooctadiène (COD) ou le bipyridyle.

D'autres caractéristiques de l'invention ressortiront de la description qui va suivre relative à différents exemples de mise en œuvre de l'invention.

La figure unique représente très schématiquement une cellule d'électrolyse utilisable pour la mise en œuvre de l'invention.

La cellule est désignée par la référence 1. Elle comprend deux compartiments séparés, un compartiment cathodique 2 et un compartiment anodique 3. La cathode 4 peut être constituée par un feutre, un tissu ou une tresse de fibres de carbone ou par une nappe de mercure, de surface environ 20 cm². Le conducteur cathodique constitué par un fil de cuivre, est désigné par la référence 5.

L'anode 6 peut être du type métal altérable, lithium, cuivre, etc., ou du type inaltérable, carbone ou métal, associé à un électrolyte oxydable (oxalate par exemple). Le conducteur anodique, constitué par un fil de cuivre, est désigné par la référence 7.

En vue de la réduction électrochimique les conducteurs 5 et 7 sont reliés à un générateur approprié.

La référence 8 désigne un verre fritté séparant les 2 compartiments.

La référence 9 désigne une barre aimantée servant à l'agitation du milieu.

Le solvant de l'électrolyte est formé par un mélange comprenant en volume 2/3 d'un solvant aprotique, tel que le tétrahydrofurane (THF), 1/3 de solvant aprotique dipolaire tel que l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT) ou la N-méthyl pyrrolidone, ou la tétraméthylurée.

L'électrolyte peut être choisi identique ou différent dans les compartiments anodique 3 et cathodique 2 ; il est utilisé à la concentration d'environ 0,1 à 0,3 mole par litre. Ainsi dans le compartiment anodique 3 l'électrolyte 10 peut être du type oxydable, avantageusement un oxalate de sodium ou de lithium, ou non oxydable, associé à une anode soluble, par exemple du perchlorate de lithium ($LiClO_4$), du tétrafluoborate de tétrabutyle ammonium ($(C_4H_9)_4NBF_4$).

Dans le compartiment cathodique 2, on utilise un électrolyte 11 non réductible ($LiClO_4$, tétrabutylammonium tétrafluoborate) dans lequel on introduit l'halogénure de type benzylique et le catalyseur conforme à l'invention.

Une électrode de référence 15, constituée d'un fil d'argent immergé dans une solution de solvant aprotique contenant du perchlorate d'argent à la concentration 0,1 mole/litre, permet de repérer le potentiel de la cathode.

Les flèches 12 et 13 symbolisent l'introduction, si nécessaire, d'un gaz inerte dans les compartiments anodique 3 et cathodique 2. Par ailleurs, on peut introduire, dans la solution électrolytique cathodique, du gaz carbonique, par le tube 14 à la pression atmosphérique ou légèrement supérieure.

De manière à éviter des réactions secondaires, on élimine soigneusement l'eau résiduelle contenue dans le milieu électrolytique.

Cette élimination peut se faire par exemple par addition d'un magnésien, tel que C_2H_5MgX' , X' étant un halogène, par exemple Br, en solution dans l'éther ou le tétrahydrofurane.

Pour la préparation de l'acide phénylacétique $C_6H_5CH_2CO_2H$, on introduit 5 milli-moles de chlorure de benzyle $C_6H_5CH_2Cl$ dans le compartiment cathodique 2. On ajoute également le catalyseur conforme à l'invention en quantité telle qu'à une mole de chlorure de benzyle corresponde 0,1 atome-gramme de métal de transition.

On fait ensuite barboter du dioxyde de carbone dans le compartiment cathodique de la cellule, à la pression atmosphérique ou légèrement supérieure.

Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante ou refroidi par une circulation extérieure d'eau froide.

La réduction électrochimique est ensuite effectuée à potentiel contrôlé.

Ainsi, le potentiel de la nappe de mercure agitée, par rapport au système $Ag/AgClO_4$, est maintenue à environ -2,6 V.

La réduction électrochimique est effectuée jusqu'à ce que la quantité de courant passée corresponde à une valeur déterminée préalablement, ou jusqu'à ce que le courant soit nul.

La densité de courant au début de la réduction est d'environ 35 mA/cm².

La solution est ensuite hydrolysée en milieu acide et extraite à l'éther.

La phase éthérée est agitée avec de la soude aqueuse puis séparée.

L'analyse par chromatographie en phase vapeur de la phase étherée permet de calculer la quantité de $C_6H_5CH_2Cl$ restante, ainsi que la quantité de $C_6H_5-CH_2-CH_2-C_6H_5$ formée.

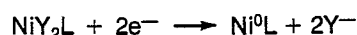
La phase aqueuse basique est acidifiée, saturée en $NaCl$, puis extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée.

5 On récupère ainsi l'acide phénylacétique formé, qui est caractérisé par ses spectres I.R. et R.M.N. 1H et son point de fusion.

Le principe de la méthode, exposé pour la fabrication de l'acide phénylacétique à partir de chlorure de benzyle, en présence d'un halogénure ligandé de nickel NiY_2L est le suivant :

10 Dans un premier temps, on forme électrochimiquement un complexe intermédiaire par insertion du métal de transition, par exemple le nickel, au sein de la liaison C-Cl du chlorure de benzyle.

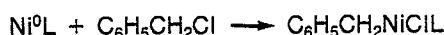
On a dans un premier temps la réaction :



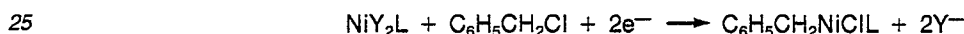
15 Cette étape n'est pas nécessaire si l'on utilise un complexe de nickel zérovalent tel que $Ni(COD)_2$, mais de tels complexes, très oxydables à l'air, sont de manipulation moins commode.

Le complexe Ni^0L est en général très réactif et peu stable. Sa stabilité est augmentée par la présence d'un autre coordinaat bidenté dans le milieu choisi de façon à complexer faiblement Ni^0L , par exemple COD ou bipyridyle, qui sont des coordinaats relativement faibles du nickel zérovalent et gênent peu sa réaction ultérieure avec le chlorure de benzyle.

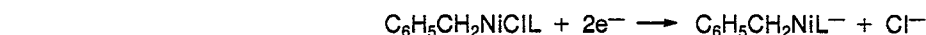
20 Dans un deuxième temps on a :



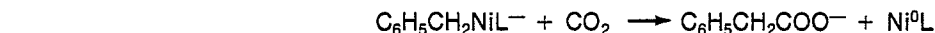
Le bilan global étant



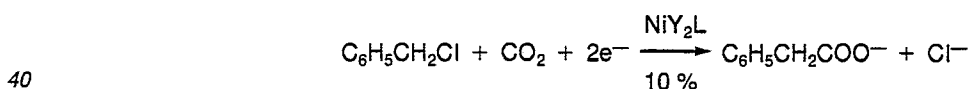
Ce complexe peut être réduit électrochimiquement selon :



Cet intermédiaire peut évoluer en donnant du dibenzyle $C_6H_5-CH_2-CH_2-C_6H_5$, mais en présence de CO_2 on obtient l'acide phénylacétique avec régénération du complexe de nickel zérovalent :



Le cycle catalytique peut alors se poursuivre. Globalement on a la réaction :



Les réactions sont analogues à partir d'autres complexes organométalliques conformes à l'invention.

Plusieurs exemples de préparation ont été effectués à partir de $C_6H_5CH_2Cl$ en modifiant la nature de l'espèce catalytique, ainsi que la température du milieu.

45 Pour ces exemples, on a mesuré le pourcentage T1 de $C_6H_5CH_2Cl$ consommé par rapport à la quantité initiale, le pourcentage RC (rendement chimique) de $C_6H_5CH_2COOH$ formé par rapport à la quantité de $C_6H_5CH_2Cl$ consommé, le pourcentage T3 de $C_6H_5-CH_2-CH_2-C_6H_5$ formé par rapport à la quantité de $C_6H_5CH_2Cl$ initiale, le rendement faradique RF, représentant la quantité d'acide formée rapportée à la quantité d'électricité consommée en supposant l'équation stœchiométrique.

50 Pour tous ces exemples, le milieu réactionnel comportait 0,1 atome-gramme de nickel pour 1 mole de $C_6H_5CH_2Cl$, la pression de CO_2 était de 1 atmosphère, le potentiel était maintenu à $-2,6$ V, sauf mention contraire ; le solvant de l'électrolyte était constitué par THF/HMPT (rapport 2/3, 1/3) pour les exemples 1 à 12, (rapport 1/2, 1/2) pour les exemples 13 et 14 ; pour les exemples 1 à 9 l'électrolyte était $LiClO_4$ 0,1 M ; pour les exemples 10 à 12, l'électrolyte cathodique était le tétrabutylammonium tétrafluoborate 0,3 M, l'électrolyte anodique étant l'oxalate de lithium 0,1 M, avec une anode en carbone ; pour les exemples 13

55 et 14 l'électrolyte était $LiClO_4$ 0,2 M.

1^{er} exemple

60 Espèce catalytique

$NiCl_2$, DPPE et $NiCl_2$ (TPP) $_2$ dans un rapport molaire de 4/1

Température 20 °C

65 Arrêt de l'électrolyse à courant nul.

2^e exemple

Espèce catalytique

5 NiCl_2 , DPPE et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 4/1

Température 0 °C

10 Arrêt de l'électrolyse après 8 heures.
On constate qu'à 0 °C l'électrolyse est beaucoup plus lente qu'à 20 °C.

3^e exemple

Espèce catalytique

15 NiCl_2 , DPPE et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 19/1

Température 20 °C

20 Arrêt de l'électrolyse après 8 heures.

4^e exemple

Espèce catalytique

25 NiCl_2 , DPPE et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 19/1

Température 0 °C

30 Arrêt de l'électrolyse après 15 heures.

5^e exemple

Espèce catalytique

35 NiCl_2 , DMPE et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 4/1

Température 20 °C

40 Arrêt de l'électrolyse lorsque le courant devient trop faible.

6^e exemple

Espèce catalytique

45 NiCl_2 , DMPE et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 19/1

Mêmes conditions que l'exemple 5

7^e exemple

50 Espèce catalytique

NiCl_2 , DPPP et $\text{NiCl}_2 (\text{TPP})_2$ dans un rapport molaire de 4/1

55 Mêmes conditions que l'exemple 5.

8^e exemple

60 Espèce catalytique

NiCl_2 , DPPE et $\text{NiCl}_2, \left[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3 \right]_2$ dans un rapport molaire de 4/1

65 Mêmes conditions que l'exemple 5.

O 100 877

9^e exemple

Espèce catalytique

5 NiCl_2 , DPPE

Mêmes conditions que l'exemple 5.

10^e exemple

10 Espèce catalytique

NiCl_2 , DPPP + COD en proportion molaire 1/1

15 Température 20 °C

Electrolyse terminée en 5 heures.

11^e exemple

20 Espèce catalytique

Nickel bis cyclooctadiène

25 Température 20 °C

Electrolyse arrêtée au bout de 20 heures.

12^e exemple

30 Espèce catalytique

NiCl_2 , bipyridyle

35 Température 20 °C

Electrolyse pendant 25 heures.

13^e exemple

40 Espèce catalytique

Cobalt salen

45 CO_2 sous pression atmosphérique

Electrolyse à — 2,3 V sur cathode de mercure au potentiel de réduction de Co salen ; conversion totale en 20 heures.

14^e exemple

50 Mêmes conditions que pour l'exemple 13 mais sous deux atmosphères de CO_2 .
Les résultats des mesures sont explicités sur le tableau suivant :

	Exemples	Température	T1	RC	RF	T3
55						
	1	20	87	59	-	18
	2	0	25	92	92	traces
60	3	20	50	84	84	8
	4	0	55	76	-	3
	5	20	60	60	-	8
65	6	20	49	59	-	7

(Suite)

	Exemples	Température	T1	RC	RF	T3
5	7	20	55	76	-	13
	8	20	40	47	-	21
	9	20	60	43	-	34
10	10	20	97	-	-	-
	11	20	65	60	-	-
	12	20	90	-	-	-
	13	20	100	-	-	-
15	14	20	100	-	-	-

On a pu constater qu'il était souhaitable de réaliser la réduction électrochimique en une seule étape.

En effet, si l'on procède en deux temps, le premier temps correspondant à la formation du complexe intermédiaire $C_6H_5CH_2NiCl$, opération réalisée sous gaz neutre, le deuxième à la réduction de ce complexe en présence de CO_2 , il se forme préférentiellement le dérivé biarylique.

Ainsi si l'on reprend les conditions du 1er exemple en effectuant une première réduction électrochimique sous argon à un potentiel de $-2,1$ V, suivie d'une seconde réduction en présence de CO_2 à un potentiel de $-2,6$ V, la valeur obtenue pour T3 passe de 18 à 48.

On a également réalisé des exemples correspondant à la préparation d'acides arylpropioniques.

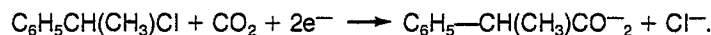
On a ainsi procédé à la synthèse de l'acide phényle propionique $C_6H_5CH(CH_3)COOH$ à partir de $C_6H_5CH(CH_3)Cl$.

En raison de la structure de ce composé, il existe une réaction parasite supplémentaire, conduisant par élimination de HCl à la formation de styrène. Pour éviter cette réaction il est avantageux d'une part de conduire l'opération à une température inférieure à la température ambiante, par exemple à $0^\circ C$, d'autre part d'ajouter lorsque le catalyseur est NiY_2L un bidenté supplémentaire, COD ou bipyridyle par exemple, qui se coordonne faiblement au nickel zérovalent.

L'utilisation de Co salen comme catalyseur ne nécessite pas de coordinat supplémentaire.

Plusieurs exemples de préparation ont été effectués à partir de $C_6H_5-CH(CH_3)Cl$.

Pour tous ces exemples, on a mesuré le pourcentage T'1 de $C_6H_5CH(CH_3)Cl$ consommé par rapport à la quantité initiale, le rendement chimique RC' et le rendement faradique RF'. Le produit secondaire est le styrène. On a la réaction globale :



Pour les exemples 15 à 20, le milieu réactionnel comportait 0,1 atome-gramme de nickel pour 1 mole de $C_6H_5CH(CH_3)Cl$, la pression de CO_2 était de 1 atmosphère, la température de 0° , le potentiel était maintenu à environ $-2,4$, $-2,6$ V par rapport à l'électrode de référence $Ag+/Ag$. Pour l'exemple 21, l'espèce catalytique était constituée par Co salen.

Pour les exemples 15 à 20 et l'électrolyte cathodique est le tétrabutylammonium tétrafluoborate 0,3 M, pour l'exemple 21, $Li ClO_4$ 0,2 M. Le solvant de l'électrolyte était THF-HMPT (rapport 2/3, 1/3).

15^e exemple

Espèce catalytique

50

$NiCl_2$, DPPP

anode en cuivre

électrolyse jusqu'à courant nul

55

T'1 : 40, RC' : 57, RF' : 73.

16^e exemple

Espèce catalytique

60

$NiCl_2$, DPPE + COD DPPE et COD dans un rapport molaire de 1/1,

anode en cuivre

électrolyse en 20 heures

65

T'1 : 72 RC' : 82, RF' : 74.

0 100 877

17^e exemple

Espèce catalytique

5 NiCl_2 , DPPP + COD DPPP et COD dans un rapport molaire de 1/1,

anode en cuivre,
arrêt de l'électrolyse à 55 % de la quantité d'électricité théorique

10 $\text{RC}' : 71 \quad \text{RF}' : 94$

18^e exemple

Espèce catalytique

15 NiCl_2 , DPPP + bipyridyle, DPPP et bipyridyle dans un rapport molaire de 1/1,

anode de cuivre

20 $\text{T1}' : 82, \quad \text{RC}' : 51, \quad \text{RF}' : 44$

19^e exemple

Espèce catalytique

25 NiCl_2 , DPPP + COD, DPPP et COD dans un rapport molaire de 1/1,

anode de platine,
électrolyte anodique oxalate de sodium, 0,1 M

30 $\text{T1}' : 100 \quad \text{RC}' : 75 \quad \text{RF}' : 75$

20^e exemple

Espèce catalytique

35 NiCl_2 , DPPP + COD DPPP et COD dans un rapport molaire de 1/1,

cathode fibres de carbone tressées et non plus mercure
anode en platine, électrolyte anodique : oxalate de lithium
électrolyse complète en 12 heures

40 $\text{T1}' : 96 \quad \text{RC}' : 89 \quad \text{RF}' : 93$

21^e exemple

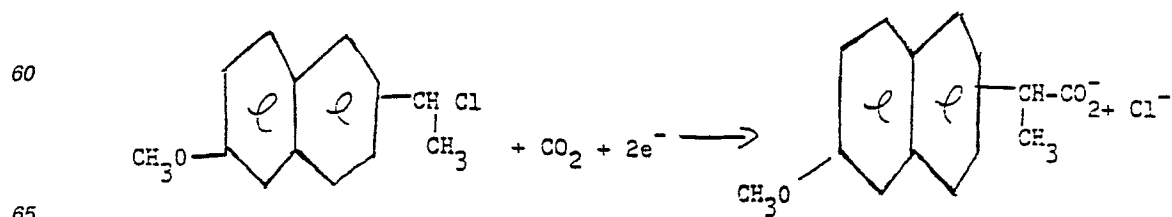
45 Espèce catalytique

Co salen

50 CO_2 sous 1 atmosphère
électrolyse à — 2 volts à 20 °C

$\text{T1}' : 100 \quad \text{RC}' : 60$

55 Le procédé décrit ci-dessus peut ainsi être directement appliqué à la synthèse d'un anti inflammatoire commercial, le naproxène, selon la réaction



Espèce catalytique

NiCl_2 , DPPP + COD DPPP et COD dans un rapport molaire de 1/1 à 0 °C

5

T1' : 100 RC' : 66 RF' : 66

Bien entendu l'invention n'est nullement limitée aux modes d'exécution qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemple.

10 Revendications

1. Procédé de préparation des acides arylacétiques et arylpropioniques, comportant une réduction électrochimique, sous atmosphère de dioxyde de carbone, d'halogénures de type benzylique, de formule ArCH_2X ou $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{X}$, caractérisé par le fait que ladite réduction est effectuée en présence d'un catalyseur comprenant au moins un complexe organométallique dérivé d'un métal de transition associé à un coordinat bidenté ou tétradenté.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le métal de transition est choisi dans le groupe comprenant le nickel et le cobalt.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le complexe organométallique est choisi dans le groupe formé d'une part par le nickel bis cyclooctadiène et d'autre part par les halogénures ligandés métalliques, de formule NiY_2L , Y étant un halogène, L le bipyridyle ou un coordinat de type diphosphine de formule $\text{PR}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{PR}_2$ dans laquelle P désigne le phosphore, R étant un radical choisi dans le groupe formé par le radical phényle et les radicaux aliphatiques, n étant un nombre entier inférieur ou égal à 4;
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que R est le radical phényle et $n = 2, 3$ ou 4.
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que R est le radical méthyle et $n = 2$.
6. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le catalyseur est un complexe M' salen ou M' représente le nickel ou le cobalt et salen le coordinat tétradenté bis salicylidène éthylène diamine.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le catalyseur comprend en outre un cocatalyseur constitué par un holo-génure ligandé métallique de formule $\text{M}_1\text{Y}_2\text{L}'_2$, L' étant un coordinat de formule PR'_3 , R' étant choisi dans le groupe formé par les radicaux alkyle et aryle, M_1 étant un métal de transition.
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que le catalyseur comprend environ quatre équivalents molaires de MY_2L pour un équivalent molaire de $\text{M}_1\text{Y}_2\text{L}'_2$, M étant un métal de transition
9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que le catalyseur comprend en sus du complexe organométallique un coordinat monodenté ou bidenté.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que ledit coordinat est choisi dans le groupe formé par le cyclooctadiène et le bipyridyle.
11. Procédé selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisé par le fait que le complexe organométallique et ledit coordinat sont dans un rapport molaire de 1/1.
12. Procédé selon l'une des revendications 2 à 11, caractérisé par le fait que le mélange réactionnel comporte pour une molécule d'halogénure benzylique 0,1 atome-gramme de nickel ou de cobalt.
13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante ou inférieure durant le processus de préparation.
14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé par le fait que les produits utilisés sont anhydres.
15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que le dioxyde de carbone est utilisé sous pression atmosphérique ou voisine.
16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que la réduction électrochimique est effectuée dans une cellule d'électrolyse comportant un compartiment cathodique et un compartiment anodique, la cathode étant constituée par un feutre, un tissu ou une tresse de carbone, ou une nappe de mercure, l'anode étant constituée par un métal altérable, tel que le lithium ou le cuivre ou par un matériau inaltérable, l'électrolyte comportant un solvant comprenant un mélange d'un solvant aprotique, tel que le tétrahydrofur et d'un solvant aprotique dipolaire, tel que l'hexaméthylphosphorotriamide, la N-méthylpyrrolidone ou la tétraméthylurée.
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que l'anode étant constituée par un métal inaltérable, l'électrolyte présent dans le compartiment anodique, est constitué par un oxalate, tel qu'un oxalate de sodium ou de lithium.
18. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que l'anode étant constituée par un métal altérable l'électrolyte présent dans le compartiment anodique du perchlorate de lithium ou du tétrabutylammonium tétrafluoborate.
19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que l'électrolyte présent dans le compartiment cathodique comprend du perchlorate de lithium ou du tétrabutylammonium tétrafluoborate.

Claims

1. A process for preparing arylacetic and arylpropionic acids, comprising an electrochemical reduction under carbon dioxide atmosphere, of benzyl type halides having the formula ArCH_2X or $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{X}$, characterized in that said reduction is effected in the presence of a catalyst comprising at least one organometallic complex derived from a transition metal associated to a bidentate or tetradentate coordinate.
2. A process according to claim 1, characterized in that the transition metal is selected from the group comprising nickel and cobalt.
3. A process according to claim 2, characterized in that the organometallic complex is selected from the group formed, on the one hand, by nickel-bis-cyclooctadiene and, on the other hand, by liganded metal halides having the formula NiY_2L , Y being a halogen, L being the bipyridyl or a coordinate of the disphosphine type, having the formula $\text{PR}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{PR}_2$ wherein P represents phosphorus, R being a radical selected from the group formed by the phenyl radical and the aliphatic radicals, n being an integer less than or equal to 4.
4. A process according to claim 3, characterized in that R is the phenyl radical and $n = 2, 3$ or 4.
5. A process according to claim 3, characterized in that R is the methyl radical and $n = 2$.
6. A process according to claim 2, characterized in that the catalyst is an M' -salen complex wherein M' represents nickel or cobalt and salen is the bis-(salicylidene)-ethylene-diamine tetradentate coordinate.
7. A process according to one of claims 1 to 6, characterized in that the catalyst also comprises a cocatalyst consisting of a liganded metal halide having the formula $\text{M}_1\text{Y}_2\text{L}'_2$, L' being a coordinate of the formula PR'_3 , R' being selected from the group formed by the alkyl and aryl radicals, M_1 being a transition metal.
8. A process according to claim 7, characterized in that the catalyst contains about four molar equivalents of MY_2L for a molar equivalent of $\text{M}_1\text{Y}_2\text{L}'_2$ wherein M is a transition metal.
9. A process according to one of claims 1 to 6, characterized in that, in addition to the organometallic complex, the catalyst comprises a monodentate or bidentate coordinate.
10. A process according to claim 9, characterized in that said coordinate is selected from the group formed by cyclooctadiene and bipyridyl.
11. A process according to one of claims 9 and 10, characterized in that the organometallic complex and said coordinate are present in a molar ratio of 1/1.
12. A process according to one of claims 2 to 11, characterized in that the reaction mixture contains 0,1 atom-gram of nickel or cobalt for every benzyl molecule.
13. A process according to one of claims 1 to 12, characterized in that the reaction medium is maintained at or below room temperature during the preparation process.
14. A process according to one of claims 1 to 13, characterized in that the used products are anhydrous.
15. A process according to one of claims 1 to 14, characterized in that the carbon dioxide is used at or close to atmospheric pressure.
16. A process according to one of claims 1 to 15, characterized in that the electrochemical reduction is carried out in an electrolysis cell comprising a cathode compartment and an anode compartment, the cathode consisting of a felt, a carbon fabric or braid, or a sheet of mercury, the anode consisting of an alterable metal, such as lithium or copper, or of an unalterable material, the electrolyte containing a solvent comprising a mixture of an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, and a dipolar aprotic solvent, such as hexamethylphosphorotriamide, N-methylpyrrolidone or tetramethylurea.
17. A process according to claim 16, characterized in that when the anode consists of an unalterable metal, the electrolyte present in the anode compartment consists of an oxalate such as a sodium or lithium oxalate.
18. A process according to claim 14, characterized in that when the anode consists of an alterable metal, the electrolyte present in the anode compartment contains lithium perchlorate or tetrabutylammonium tetrafluoroborate.
19. A process according to claim 16, characterized in that the electrolyte present in the cathode compartment contains lithium perchlorate or tetrabutylammonium tetrafluoroborate.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arylessig- und Arylpropionsäuren, das umfaßt die elektrochemische Reduktion von Halogeniden vom Benzyl-Typ der Formel ArCH_2X oder $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{X}$ in einer Kohlendioxid-Atmosphäre, dadurch gekennzeichnet, daß diese Reduktion in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt wird, der umfaßt mindestens einen metallorganischen Komplex, der abgeleitet ist von einem Übergangsmetall, assoziiert mit einem zweizähligen oder vierzähligen Liganden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Übergangsmetall ausgewählt wird aus der Gruppe, die Nickel und Kobalt umfaßt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der metallorganische Komplex ausgewählt wird aus der Gruppe, die gebildet wird einerseits von Nickel-bis-cyclooctadien und andererseits von Metallhalogenidkomplexen der Formel NiY_2L , worin Y ein Halogen und L Bipyridyl oder einen Liganden vom Diphosphin-Typ der Formel $PR_2-(CH_2)_n-PR_2$ bedeuten, worin P Phosphor, R einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von dem Phenylrest und aliphatischen Resten, und n eine ganze Zahl ≤ 4 darstellen.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R den Phenylrest und n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R den Methylrest und n die Zahl 2 bedeuten.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Komplex $M'-Salen$ handelt, worin M' Nickel oder Kobalt und Salen den vierzähligen Liganden Bis-salicyliden-äthylendi-amin bedeuten.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator außerdem einen Cokatalysator umfaßt, der besteht aus einem Metallhalogenidkomplex der Formel $M_1Y_2L'_2$, worin L' einen Liganden der Formel PR'_3 (worin R' ausgewählt wird aus der Gruppe der Alkyl- und Arylreste) und M_1 ein Übergangsmetall bedeuten.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator etwa 4 Moläquivalente MY_2L auf 1 Moläquivalent $M_1Y_2L'_2$ worin M ein Übergangsmetall darstellt, umfaßt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Katalysator zusätzlich zu dem metallorganischen Komplex noch einen einzähligen oder zweizähligen Liganden umfaßt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Ligand ausgewählt wird aus der Gruppe, die gebildet wird von Cyclooctadien und Bipyridyl.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß der metallorganische Komplex und der Ligand in einem Molverhältnis 1/1 vorliegen.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsmischung auf 1 Molekül Benzylhalogenid 0,1g-Atom Nickel oder Kobalt enthält.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsmilieu während des Herstellungsverfahrens bei Umgebungstemperatur oder tieferer Temperatur gehalten wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendeten Produkte wasserfrei sind.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Kohlendioxid unter Atmosphärendruck oder in der Nähe von Atmosphärendruck verwendet wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrochemische Reduktion in einer Elektrolysezelle durchgeführt wird, die umfaßt ein Kathoden-Abteil und ein Anoden-Abteil, wobei die Kathode besteht aus einem Filz, einem Gewebe oder einem Geflecht aus Kohlenstoff oder einer Quecksilberschicht, die Anode besteht aus einem veränderbaren Metall wie Lithium oder Kupfer oder einem nicht veränderbaren Material und der Elektrolyt umfaßt ein Lösungsmittel aus einer Mischung aus einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel wie Hexamethylphosphortriamid, N-Methylpyrrolidon oder Tetramethylharnstoff.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn die Anode aus einem unveränderbaren Metall besteht, der in dem Anoden-Abteil vorhandene Elektrolyt aus einem Oxalat, z. B. einem Natrium- oder Lithiumoxalat, besteht.
18. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn die Anode aus einem veränderbaren Metall besteht, der in dem Anoden-Abteil vorhandene Elektrolyt Lithiumperchlorat oder Tetrabutylammoniumtetrafluorborat enthält.
19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der in dem Kathoden-Abteil vorhandene Elektrolyt Lithiumperchlorat oder Tetrabutylammoniumtetrafluorborat enthält.

