

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 847 896

②① N° d'enregistrement national : **02 15136**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 C 69/24

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 02.12.02.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.06.04 Bulletin 04/23.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *ATOFINA Société anonyme* — FR.

⑦② Inventeur(s) : *RUPPIN CHRISTOPHE, MAGNE VIN-
CENT et DRIVON GILLES.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE 2-BROMOALCANOATES D'ALKYLE.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation de 2-bromoalcanoates d'alkyle qui consiste à effectuer dans une première étape la bromation sélective d'un acide alcanoïque en présence de son halogénure d'acide puis dans une seconde étape l'estérification de l'acide 2-bromoalcanoïque ainsi obtenu au moyen d'un alcool en présence d'un catalyseur acide, en éliminant du milieu d'estérification l'eau formée par stripping au moyen dudit alcool mis en oeuvre tout en introduisant simultanément en continu dans ledit milieu réactionnel d'estérification, l'alcool résultant de la distillation parallèle du mélange strippé et d'un mélange eau-alcool préparé initialement.

FR 2 847 896 - A1



PROCEDE DE PREPARATION DE 2-BROMOALCANOATES D'ALKYLE

=====

La présente invention concerne un procédé de préparation de 2-bromoalcanoates d'alkyle par estérification des acides 2-bromoalcanoïques obtenus
5 par bromation sélective des acides carboxyliques.

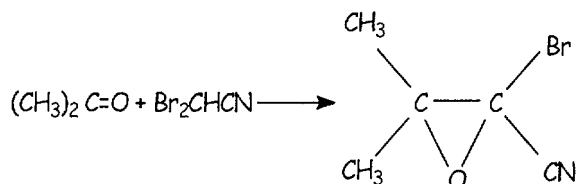
L'invention concerne tout particulièrement la préparation de 2-bromobutyrate (ou isobutyrate) d'alkyle. Ces composés sont largement utilisés comme intermédiaires de synthèse de produits pharmaceutiques. Ainsi, l' α -bromoisobutyrate d'isopropyle [ou 2-bromo-2-méthylpropanoate d'isopropyle] est
10 utilisé pour la synthèse d'agents hypolipémiants et hypocholestérolémiants tels que les fibrates et plus particulièrement le fénofibrate ou 2-(4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy)-2-méthylpropanoate d'isopropyle.

Le 2-bromobutyrate de méthyle et le 2-bromobutyrate d'éthyle sont tout particulièrement utilisés dans la synthèse du Levétiracetam ((S)-(-) α -éthyl-2-oxo-
15 1-pyrrolidineacétamide).

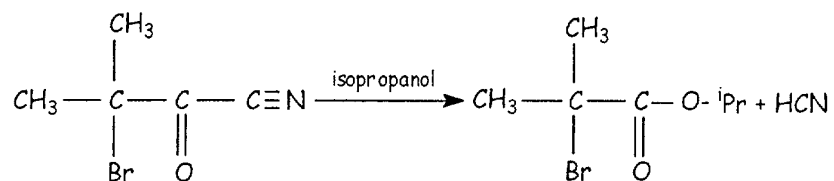
De nombreuses méthodes ont été décrites pour obtenir ces composés.

Ainsi, par exemple, l' α -bromoisobutyrate d'isopropyle a été obtenu à partir du dibromoacétonitrile, en mettant en œuvre la réaction de DARZENS.

Ainsi, la réaction de DARZENS entre le dibromoacétonitrile et l'acétone
20 effectuée en milieu basique alcoolique à basse température (-78°C) conduit à un époxy- α -bromé selon le schéma réactionnel :



Cet époxy α -bromé, instable, s'isomérisé facilement en 2-oxoisovaléronitrile α -bromé. En présence d'isopropanol à reflux, ce nitrile α -bromé
25 forme l' α -bromoisobutyrate d'isopropyle avec élimination d'acide cyanhydrique selon la réaction :

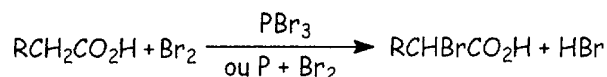


Les rendements annoncés par divers auteurs [P. COUTROT et coll., Bulletin de la Société Chimique de France 9/10, pages 1971-1976, 1974] peuvent atteindre
30 80 %.

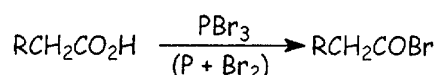
Toutefois, cette voie de synthèse ne présente aucun intérêt industriel à cause du coût élevé du dibromoacétonitrile, des difficultés de sa manipulation (toxicité), des conditions réactionnelles mises en œuvre (température) et des effluents générés (HCN).

5 Aussi, pour obtenir ces composés, on fait appel le plus souvent à la réaction d'un alcool sur un acide 2-bromoalcanoïque, ledit acide étant généralement obtenu par bromation en α des acides carboxyliques.

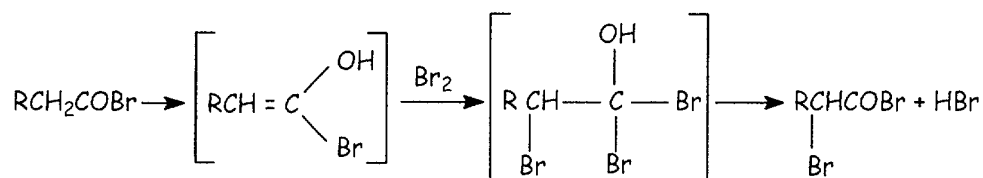
Pour obtenir ces acides α -bromocarboxyliques, la méthode la plus utilisée est la réaction de HELL-VOLHARD-ZELINSKII qui consiste à faire réagir du brome et
10 un acide carboxylique en présence de phosphore rouge ou bien d'un trihalogénure de phosphore tel que PBr_3 à une température comprise entre 100°C et 140°C selon la réaction :



La réaction s'effectue sur le bromure d'acyle intermédiaire formé à partir
15 de l'acide et du catalyseur selon le schéma réactionnel :



L'étape-clé intermédiaire pour la bromation serait ensuite le passage par une forme énolique à partir du bromure d'acide selon le schéma réactionnel :



20

La propagation de la réaction est ensuite assurée grâce à la réaction d'échange entre l'acide carboxylique mise en œuvre et le bromure d'acide intermédiaire selon la réaction :

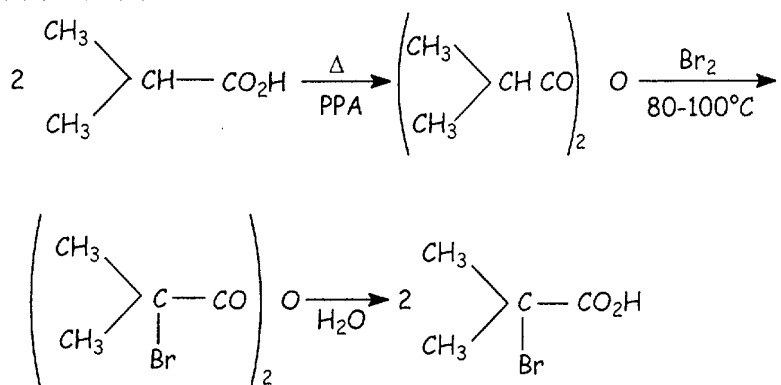


25

Cheronis N.D. et Spitzmueller K.H. (Journal Organic Chemistry 6, pages 360, 1941) mentionnent que la réaction peut être réalisée en présence de chlorure de thionyle.

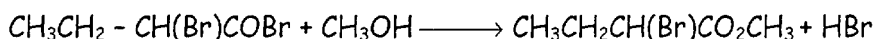
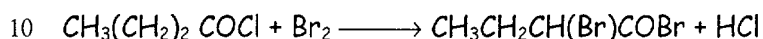
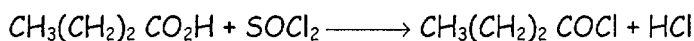
30 Smisman E.E. (Journal Am. Chem. Soc., 76, pages 5805 à 5807, 1954) décrit une méthode qui consiste à effectuer la bromation des anhydrides carboxyliques obtenus préalablement par réaction des acides carboxyliques avec l'acide polyphosphorique (PPA). Ainsi, l'acide α -bromoisobutyrique a été obtenu avec

un rendement de 87 % après hydrolyse de l'anhydride α -bromoisobutyrique selon le schéma réactionnel :



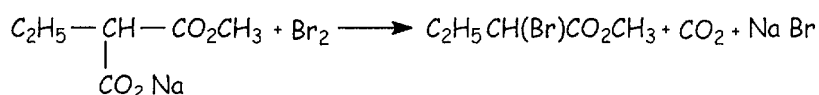
Gleason et Harpp, (Tetrahedron Letters, 3 431, 1970) mentionnent que les bromures d'acyle peuvent être α -bromés en utilisant le N-bromosuccinimide et HBr.

H. Cassebaum (Archiv der Pharmazie, 292 p 569 ; 1959) prépare le 2-bromobutyrate de méthyle par la voie chlorure d'acide selon les réactions :



Cette façon d'opérer par alcoolyse des halogénures d'acide présente l'inconvénient majeur de sous-produire des bromures d'alkyle par réaction in-situ de l'alcool avec HBr.

15 Hunsdiecker (DE 722 464, 1935) effectue la bromation du sel de sodium de l'ester méthylique de l'acide éthylmalonique selon la réaction :



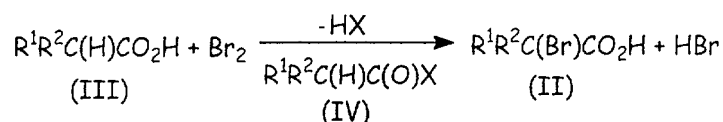
20 Ces méthodes d'obtention utilisent des réactifs (SOCl_2) et des catalyseurs (PBr_3 , PPA...) coûteux et génèrent des effluents difficilement valorisables.

Les esters α -bromés peuvent également être obtenus par la méthode classique d'estérification à partir des acides α -bromocarboxyliques, en faisant réagir un alcool sur l'acide α -bromé, le plus souvent en milieu solvant, en présence d'un catalyseur acide avec élimination d'eau par distillation azéotropique dans le cas où les alcools forment un azéotrope et dans le cas où l'alcool est le méthanol, il est nécessaire d'utiliser un grand excès de méthanol pour déplacer l'équilibre.

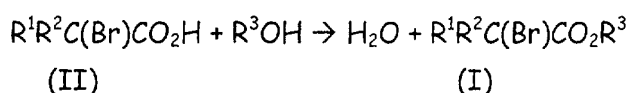
Ces façons d'opérer sont peu productives et génèrent des grandes quantités d'effluents aqueux.

La demanderesse a trouvé un procédé de préparation de 2-bromoalcanoates d'alkyle plus productif et plus économique en effectuant dans une première étape la bromation sélective en α de la fonction $-\text{CO}_2\text{H}$ des acides carboxyliques en présence de faibles quantités de leurs halogénures d'acide, puis, dans une seconde étape, l'estérification des acides 2-bromoalcanoïques par un alcool, en éliminant l'eau d'une façon telle que l'on évite l'utilisation d'un tiers-solvant (distillation azéotropique) et que l'on minimise le rapport alcool / acide, c'est à dire que l'on utilise des quantités d'alcool moins importantes.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation de 2-bromoalcanoates d'alkyle de formule $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{R}^3$ (I) dans laquelle R^3 est un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 3, R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10, avec la condition que la somme des atomes de carbone contenus dans les radicaux R^1 et R^2 soit inférieure ou égale à 10 ; par estérification d'acides 2-bromoalcanoïques de formule $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$ (II) au moyen d'une quantité pondérale Q d'un alcool R^3OH , en présence d'un catalyseur acide; caractérisé en ce que l'on effectue dans une première étape la bromation sélective d'un acide alcanoïque de formule : $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{H}$ (III) en présence d'une quantité suffisante de son halogénure d'acide de formule $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{X}$ (IV), dans laquelle X représente un atome de chlore ou atome de brome selon la réaction suivante :



puis, que l'on effectue dans une seconde étape l'estérification de l'acide 2-bromoalcanoïque (II), selon la réaction suivante:



30

en chargeant initialement une quantité pondérale x d'alcool R^3OH sur la totalité de l'acide $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{H}$ et du catalyseur acide, en éliminant l'eau formée du milieu réactionnel d'estérification par stripping au moyen de l'alcool R^3OH mis en œuvre, tout en introduisant simultanément en continu dans ledit milieu réactionnel d'estérification l'alcool R^3OH , tel quel ou sous forme d'un mélange azéotrope R^3OH -eau obtenu parallèlement par distillation simple ou azéotropique d'un milieu eau - R^3OH (contenu dans un bouilleur) constitué du mélange eau - R^3OH strippé du

35

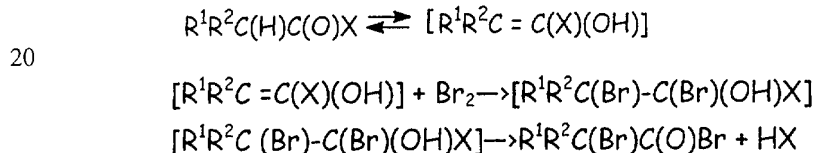
milieu réactionnel et d'un mélange eau - R³OH initialement préparé avec le complément (Q-x) de R³OH et de l'eau, Q représentant la quantité pondérale totale d'alcool R³OH mise en œuvre, ledit alcool R³OH étant utilisé selon un rapport molaire R³OH / R¹R²C(Br)CO₂H allant de 1,1 à 3, et, de préférence, allant de 1,5 à 2,5.

Dans une troisième étape, lorsque la transformation de l'acide 2-bromoalcanoïque est totale, on récupère le 2-bromoalcanoate d'alkyle (I) et on le purifie par des moyens connus de l'homme de l'art tel que par distillation sous pression réduite.

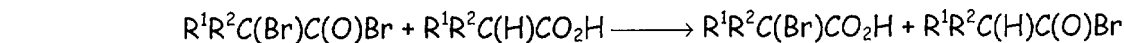
Selon la présente invention, la quantité pondérale x initiale d'alcool R³OH mis en œuvre peut varier dans une large mesure. De préférence, cette quantité x est au plus égale à 50 % de la quantité pondérale totale Q mise en œuvre.

L'étape de bromation de l'acide alcanoïque R¹R²C(H)CO₂H (III) est effectuée en présence d'une quantité suffisante de son halogénure R¹R²C(H)C(O)X (IV) qui catalyse la réaction de bromation selon un mécanisme analogue à celui mentionné précédemment pour la réaction de HELL-VOLHARD ZELINSKII.

Ainsi, sans que la demanderesse soit tenue à une quelconque explication, l'étape-clé de la réaction serait la bromation de la forme énolique dudit halogénure d'acide R¹R²C(H)C(O)X :



Ensuite, R¹R²C(Br)C(O)Br réagirait sur l'acide selon la réaction :



Selon la présente invention, on utilise l'halogénure d'acide (IV) selon un rapport molaire R¹R²C(H)C(O)X / R¹R²C(H)CO₂H allant de 0,01 à 0,2 et, de préférence, allant de 0,05 à 0,1.

Le brome est utilisé selon un rapport molaire Br₂/[R¹R²C(H)C(O)X + R¹R²C(H)CO₂H] allant de 0,9 à 1,1 et, de préférence, allant de 0,95 à 1.

Selon la présente invention, on utilise indifféremment le chlorure ou le bromure d'acyle (IV) (X égale Cl ou Br dans la formule (IV)) mais généralement, on emploie le chlorure d'acide car plus accessible industriellement et moins coûteux. La réaction de bromation selon l'invention est réalisée sous atmosphère de gaz inerte à pression atmosphérique, par addition de brome à un mélange agité, constitué essentiellement de l'acide (III) et de son halogénure (IV), maintenu à une température allant de 80°C à 150°C et, de préférence allant de 100°C à 130°C.

L'avancement de la réaction est contrôlé par analyse potentiométrique des acides HX (HBr, HCl) libérés, absorbés dans des laveurs à eau (acidité totale et dosage des halogénures Cl^- , Br^- par argentimétrie) et par analyse chromatographique en phase vapeur (CPG) d'échantillons prélevés du milieu réactionnel.

L'addition de brome terminée, le milieu réactionnel peut être maintenu sous agitation à la température de réaction pendant une durée au plus égale à une heure.

Le milieu réactionnel agité est ensuite soumis à un stripping à l'azote en vue d'éliminer les hydracides résiduels (HCl et HBr) tout en laissant refroidir ledit milieu réactionnel vers 80°C / 100°C , puis on effectue un étêtage sous pression réduite.

Les têtes de distillation comprenant l'acide alcanoïque (III) non transformé et les halogénures d'acyle $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{X}$ et $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{X}$ peuvent être avantageusement recyclés dans une opération ultérieure.

Dans ce cas, on devra tenir compte de l'apport desdits réactifs pour établir les rapports molaires des réactifs mis en œuvre à la bromation.

On obtient un acide 2-bromoalcanoïque (II) brut avec une pureté supérieure à 98 % en équivalent acide 2-bromoalcanoïque estérifiable (acide 2-bromoalcanoïque + anhydride 2-bromoalcanoïque).

Ce produit brut possède une pureté suffisante pour être soumis à l'étape d'estérification selon la présente invention.

L'étape d'estérification selon la présente invention peut être réalisée dans un dispositif tel que décrit sur la figure (1).

Ce dispositif comprend un réacteur en verre (1) équipé d'une agitation à ancre (2), d'une ampoule de coulée (3), d'un système d'inertage à l'azote non représenté et de sondes de température T1, T2. Ce réacteur est relié à un appareil type Dean- Stark (4), équipé d'une sonde de température T3, pour collecter les vapeurs condensées via un réfrigérant à double circulation (5).

La sortie inférieure du Dean-Stark est connectée via (6) à un bouilleur en verre (7) équipé d'une sonde de température T4 et surmonté d'une colonne de distillation type Oldershaw d'au moins 10 plateaux théoriques (8).

La tête de cette colonne de distillation, équipée d'un timer de reflux (9) et d'une sonde de température T5, est surmontée d'un réfrigérant à double enveloppe (10) pour condenser les vapeurs organiques.

Le distillat obtenu, constitué d'alcool ou d'un mélange azéotropique eau - alcool est refroidi au travers d'un second réfrigérant (11) puis récupéré via (12) dans l'ampoule de coulée (3) équipant le réacteur d'estérification (1). Le chauffage

du réacteur (1) et du bouilleur (7) est assuré au moyen des bains d'huile thermostatés (13) et (14).

Selon la présente invention, l'étape d'estérification de l'acide 2-bromoalcanoïque $R^1R^2C(Br)CO_2H$ (II) par un alcool R^3OH s'effectue en présence
5 d'un catalyseur acide utilisé selon un rapport molaire catalyseur acide / (II) allant de 0,001 à 0,05 et, de préférence, allant de 0,005 à 0,02.

A titre d'illustration de catalyseurs utilisables selon l'invention, on citera H_2SO_4 98 %, l'acide méthane sulfonique, l'acide paratoluène sulfonique.

Ces derniers pouvant être utilisés éventuellement en solution aqueuse.

10 De préférence, on utilisera H_2SO_4 98 %.

L'étape d'estérification, selon la présente invention, s'effectue selon les conditions opératoires ci-après.

On introduit dans le réacteur d'estérification (1) le catalyseur acide et une partie x de l'alcool R^3OH sur l'acide 2-bromo alcanoïque (II) brut obtenu dans
15 l'étape de bromation puis l'on introduit le complément (Q-x) de l'alcool R^3OH ainsi que de l'eau dans le bouilleur de distillation (7), Q étant la quantité pondérale totale d'alcool R^3OH mise en œuvre.

La quantité d'eau introduite initialement dans le bouilleur n'est pas critique. Elle est utilisée pour faciliter la mise en régime de la colonne de
20 distillation de l'alcool ou de l'azéotrope eau - R^3OH .

On chauffe le bouilleur (7) de façon à mettre en régime la colonne de distillation (8) à reflux total de l'alcool R^3OH ou de l'azéotrope R^3OH - eau à pression atmosphérique, puis, lorsque l'on a atteint un régime stabilisé, on porte le milieu réactionnel contenu dans le réacteur (1), à pression atmosphérique à une
25 température allant de 60°C à 150°C et, de préférence, allant de 80°C à 120°C de façon à démarrer l'estérification et le stripping de l'eau formée au cours de la réaction d'estérification avec l'alcool R^3OH . Simultanément, lorsque la réaction d'estérification est démarrée, on enclenche l'extraction de l'alcool R^3OH ou de l'azéotrope R^3OH - eau en tête de la colonne de distillation (8) et on introduit en
30 continu le distillat dans le réacteur d'estérification (1) via l'ampoule de coulée (3).

On règle le taux de reflux (au moyen du timer (9)) en tête de colonne (8) de manière à recycler la quantité de distillat dans le réacteur à un débit tel qu'il soit quasi équivalent au débit du mélange comprenant majoritairement de l'alcool R^3OH et de l'eau ainsi que de faibles quantités d'ester entraîné, sortant du Dean-
35 Stark vers le bouilleur.

L'avancement de la réaction est réalisée par analyse CPG d'échantillons pris dans le milieu réactionnel et par dosages d'eau d'échantillons du Dean-Stark.

La réaction est poursuivie jusqu'à conversion totale de l'acide 2-bromoalcanoïque (II).

En fin de réaction, on arrête la recirculation du distillat. Dans le réacteur, on refroidit le milieu réactionnel et on poursuit la distillation de l'alcool R^3OH contenu dans le bouilleur jusqu'à épuisement puis on décante la phase aqueuse. Après refroidissement, on récupère la phase organique inférieure du bouilleur constituée en majorité par de l'ester (I) et on soutire la phase aqueuse.

On transfère le brut d'estérification refroidi du réacteur (I) vers le bouilleur et on ajoute la phase organique récupérée du bouilleur (7) puis le 2-bromoalcanoate d'alkyle (I) brut obtenu est purifié par distillation sous pression réduite.

Les 2-bromoalcanoates d'alkyle (I) obtenus selon la présente invention possèdent une pureté supérieure à 99,5 %.

Le procédé selon la présente invention s'applique tout particulièrement à la préparation des 2-bromobutyrate d'alkyle tels que le 2-bromobutyrate de méthyle ou le 2-bromobutyrate d'éthyle ; des 2-bromoisobutyrate d'alkyle tels que le 2-bromoisobutyrate d'éthyle ou le 2-bromoisobutyrate d'isopropyle.

Le procédé selon l'invention permet de préparer les acides 2-bromoalcanoïques et leurs esters notamment de méthyle, d'éthyle ou d'isopropyle de façon très productive et sélective tout en évitant notamment la sous-production de bromures d'alkyle et en minimisant les rejets aqueux :

En outre, l'étêtage du brut de bromation et le recyclage éventuel de ces têtes dans une opération ultérieure de bromation permettent de minimiser la quantité d'halogénure d'acide à ajouter lors de cette opération ultérieure.

L'extraction de l'eau par stripping avec l'alcool lors de l'étape d'estérification permet d'éviter la mise en œuvre d'un tiers-solvant.

Le recyclage simultané de l'alcool R^3OH dans le réacteur d'estérification, après séparation de l'eau par distillation permet d'abaisser les quantités d'alcool R^3OH à utiliser.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 :

Préparation du 2-bromobutyrate d'éthyle :

Etape 1 a : Préparation de l'acide 2-bromobutyrique à partir de l'acide n-butyrique

La réaction de bromation est effectuée dans un réacteur en verre de 1 litre équipé d'une agitation mécanique, d'une introduction de brome, d'un système d'inertage à l'azote et d'une sonde de température et surmonté d'un réfrigérant à double circulation (eau glycolée, $T \# - 5^{\circ}C$). Le brome est introduit directement dans le milieu réactionnel par un tube plongeur en téflon et au moyen d'une pompe

doseuse. La sortie du réfrigérant est connectée à un laveur à eau pour absorber l'HCl et l'HBr libérés puis à un 2^{ème} laveur contenant une solution aqueuse de soude et de sulfite de sodium afin de piéger l'HCl, l'HBr et le brome éventuellement entraînés lors du stripping à l'azote. Le chauffage du réacteur est assuré au moyen
5 d'un bain d'huile thermostaté.

On inerte le montage à l'azote, puis on démarre la circulation d'eau glycolée (refroidie à une température comprise entre -10°C et -5°C) dans le réfrigérant.

On charge à température ambiante 422,4 g d'acide n-butyrique (soit 4,794
10 moles) et 50,6 g de chlorure de n-butyroyle (soit 0,475 mole) dans le réacteur, on enclenche l'agitation puis on chauffe le mélange agité jusqu'à 120°C.

On démarre alors l'introduction de 804 g de brome (soit 5,025 moles) à un débit moyen de 21 g/h et en augmentant progressivement la température du milieu réactionnel jusqu'à 125°C.

15 L'avancement de la réaction est contrôlé par analyse potentiométrique de l'HCl et de l'HBr absorbés dans les laveurs à eau (acidité totale et dosages des chlorures et des bromures par argentimétrie) et par analyse chromatographique en phase vapeur d'échantillons prélevés du mélange réactionnel.

En fin d'alimentation du brome, on maintient le mélange réactionnel sous
20 agitation à 125°C pendant 30 minutes puis on strippe ensuite le brut réactionnel à l'azote, toujours sous agitation et tout en laissant le milieu se refroidir vers 90-100°C.

On obtient alors 874 g de brut réactionnel comprenant 89,8 % d'acide 2-bromobutyrique et 3,7 % d'acide butyrique résiduel correspondant à une
25 conversion de l'acide butyrique de l'ordre de 92,5 %.

Le brut réactionnel est alors étêté sous pression réduite (entre 50 et 20 mbar) avec une colonne de 20 plateaux théoriques. Après extraction de 46,6 g d'une fraction de têtes comprenant 65,6 % d'acide butyrique et 12,4 % d'acide 2-bromobutyrique, on récupère 789 g d'acide 2-bromobutyrique concentré d'une
30 pureté de 95,2 % et comprenant 4,4 % d'anhydride 2-bromobutyrique.

Le rendement molaire en équivalents acide 2-bromobutyrique ainsi obtenu est donc de 89,7 % par rapport à l'acide butyrique et au chlorure de butyroyle chargés et de 94 % par rapport au brome mis en œuvre.

Etape 1 b : Préparation du 2-bromobutyrate d'éthyle par estérification de l'acide
35 2-bromobutyrique obtenu dans l'étape 1 a avec l'éthanol en présence d'H₂SO₄ 98 % comme catalyseur.

La réaction d'estérification est effectuée dans un dispositif tel que représenté sur la figure (1) et tel que décrit précédemment.

Le réacteur d'estérification (1) a une contenance de 500 ml, le bouilleur (7) a une contenance de 250 ml et la colonne de distillation (8) de type Oldershaw a 13 à 14 plateaux théoriques.

- On inerte l'ensemble du montage à l'azote puis on charge dans le réacteur
- 5 (1), à température ambiante :
- 355 g d'acide 2-bromobutyrique obtenu dans l'étape 1 a (soit 2,1 moles),
 - 92 g d'éthanol absolu et 2 g d' H_2SO_4 à 98 %.

On charge le bouilleur (7) à température ambiante avec 92 g d'éthanol et 100 g d'eau.

- 10 Ensuite, on met l'eau industrielle en circulation à travers les réfrigérants et on chauffe le bouilleur de façon à atteindre l'ébullition du mélange qui se situe vers $84^{\circ}C$ / $85^{\circ}C$ et à mettre la colonne (8) en équilibre, à reflux total de l'azéotrope éthanol - eau ($77,5^{\circ}C$).

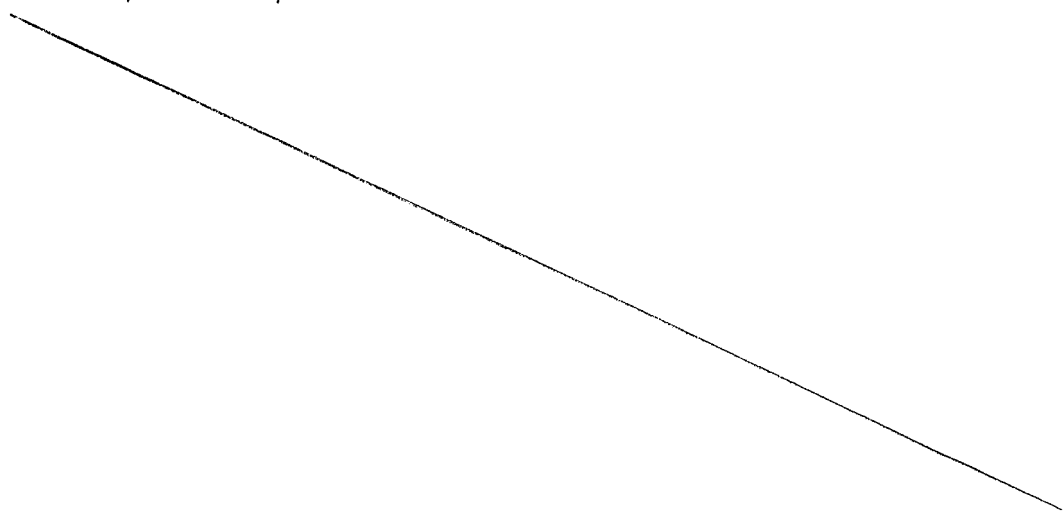
- On enclenche alors l'agitation du réacteur (1) et on chauffe le mélange
- 15 réactionnel jusqu'à obtention du stripping de l'éthanol par l'eau formée dans le Dean Stark ; la température se situe alors vers 94 / $96^{\circ}C$; on introduit alors en continu le mélange alcoolique du Dean Stark dans le bouilleur et on fixe le taux de reflux en tête de la colonne (8) de manière à recycler l'azéotrope eau - éthanol refroidi en (11) dans le réacteur via l'ampoule de coulée (3) à un débit quasi
- 20 équivalent au débit d'extraction du mélange eau - alcool éthylique du Dean-Stark.

L'avancement de la réaction est effectué par analyse CPG d'échantillons du milieu réactionnel et par dosages d'eau d'échantillons du Dean-Stark.

Les conditions de marche ainsi que les résultats analytiques sont respectivement reportés dans les tableaux 1 et 2.

- 25 Dans le tableau 1 : R/S signifie reflux/soutirage.

Dans le tableau 2 : A2BB signifie acide n-butyrique, 2BBE signifie 2-bromobutyrate d'éthyle.



Temps	Réaction		Stripping		Bouilleur		Tête de Colonne	
	T°C bain d'huile	T°C mélange réactionnel (T1)	T°C vapeur extraite (T2)	Teneur en H ₂ O (%)	T°C bain d'huile	T°C pied bouilleur (T4)	T°C (T5)	Taux de reflux (R / S)
0	112	96,4						20 / 3
30 min	118	96,2	83,0					10 / 1
1 h	118	94,5	81,9					10 / 1
1 h 30				16,9				
2 h	120	94,3	80,2		149	91,2	77,5	10 / 1
2 h 30	120	97,2	79,6		149	90,4	77,5	
3 h	122	100,1	79,2	9,7	148	90,4	77,5	
3 h 30	125	101,4	79,3		150	90,2	77,5	
4 h	124	102,7	78,9		150	90,4	77,4	
4 h 30				7,5				
5 h	Arrêt							

Tableau 1

5

Temps	EtOH (%)	A2BB (%)	2BBE (%)
1 h	14	13,8	71,2
2 h	13,2	6,0	79,5
3 h	10	2,2	86,1
5 h	5,6	0,7	90,0

Tableau 2

Après 5h de réaction, la conversion de l'acide 2-bromobutyrique atteint 98,4 %. On récupère alors 367,6 g de brut réactionnel constitué par 90 % de 2-bromobutyrate d'éthyle, 1,5 % d'acide 2-bromobutyrique résiduel et 5,6 % d'éthanol.

Après distillation de l'éthanol en excès dans le bouilleur, on observe la décantation de 136,7 g de phase aqueuse et 52,2 g de phase organique comprenant 97,8 % de 2-bromobutyrate d'éthyle. D'où un rendement molaire brut en ester de 93,2 % par rapport à l'acide 2-bromobutyrique initial.

Après élimination de la phase aqueuse, le brut réactionnel est transféré dans le bouilleur avec la phase organique précédente. Le 2-bromobutyrate d'éthyle est alors purifié par distillation sous 50 mbar. Après étêtage, on obtient 324,5 g de 2-bromobutyrate d'éthyle d'une pureté supérieure à 99,8 % (température d'ébullition de 86,1 C sous 50 mbar).

Le rendement molaire en 2-bromobutyrate d'éthyle est de 79 % par rapport à l'acide 2-bromobutyrique mis en œuvre.

Notons qu'après 5 heures de réaction, la conversion de l'acide 2-bromobutyrique est supérieure à 98 % avec un rapport initial EtOH / acide 2-bromobutyrique égal seulement à 1,9.

EXEMPLE 2 :

Préparation du 2-bromobutyrate de méthyle :

Etape 2 a : Préparation de l'acide 2-bromobutyrique

10 La réaction de bromation est effectuée selon un processus analogue à celui décrit dans l'exemple 1a mais avec recyclage de la fraction de têtes de la bromation précédente.

Après chargement dans le réacteur de 391,8 g d'acide butyrique, de 46 g de chlorure de butyroyle et des 46,6 g de la fraction de têtes obtenue dans
15 l'exemple 1a, le mélange est porté sous agitation jusqu'à la température de 115°C. On introduit alors 835 g de brome à un débit moyen de 167 g/h en augmentant progressivement la température du milieu réactionnel jusqu'à 125°C pendant 1h supplémentaire.

Après stripping à l'azote puis extraction sous pression réduite d'une
20 fraction de têtes de 43,7 g, on récupère 821,1 g d'acide 2-bromobutyrique concentré d'une pureté de 92,7 % comprenant notamment 5,9 % d'anhydride 2-bromobutyrique et 0,7% d'acide 2,2-dibromobutyrique. Le rendement molaire en équivalents acide 2-bromobutyrique (acide + anhydride) est alors de 99,7 % par rapport à l'acide butyrique et au chlorure de butyroyle frais introduits.

25 Etape 2 b : Estérification de l'acide 2-bromobutyrique avec le méthanol

La réaction d'estérification est effectuée selon un processus analogue à celui décrit dans l'exemple 1b.

Après inertage de l'ensemble du montage, on charge dans le réacteur 321,5 g d'acide 2-bromobutyrique obtenu à l'étape 2 a précédente, 64,1 g de méthanol et
30 2 g H₂SO₄ puis on charge dans le bouilleur 64,1 g de méthanol et 100 g d'eau.

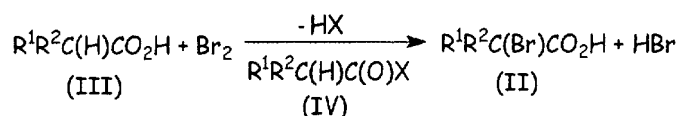
Après mise en régime de la colonne de distillation à reflux total du méthanol à pression atmosphérique (~64° C en tête), le mélange réactionnel est chauffé sous agitation jusqu'à atteindre l'entraînement de l'eau formée vers le bouilleur par stripping avec le méthanol. La température du milieu réactionnel est
35 alors de 86-88°C. On démarre alors le soutirage du méthanol en tête de colonne (taux de reflux ~ 7) pour l'introduire simultanément dans le réacteur.

La réaction est arrêtée au bout de 3h, la conversion de l'acide 2-bromobutyrique étant alors supérieure à 99 %. Après épuisement du méthanol en

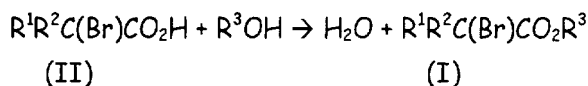
excès et élimination de la phase aqueuse décantant dans le bouilleur, le brut réactionnel (303,1 g) est transféré sur la phase organique (52,3 g) du bouilleur. L'ester est alors purifié par distillation fractionnée sous 50 mbar. On obtient ainsi 283,5 g de 2-bromobutyrate de méthyle d'une pureté supérieure à 99,5 %
5 (température d'ébullition de 75,2°C/50mbar).

REVENDECATIONS

- 1 Procédé de préparation de 2-bromoalcanoates d'alkyle de formule
 $R^1R^2C(Br)CO_2R^3$ (I) dans laquelle R^3 est un radical alkyle, linéaire ou ramifié
 5 ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 3, R^1 et R^2 , identiques ou
 différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou
 ramifié ayant un nombre d'atomes de carbone allant de 1 à 10, avec la
 condition que la somme des atomes de carbone contenus dans les radicaux R^1
 et R^2 , soit inférieure ou égale à 10, par estérification d'acides 2-
 10 bromoalcanoïque de formule $R^1R^2C(Br)CO_2H$ (II) au moyen d'une quantité
 pondérale Q d'un alcool R^3OH , en présence d'un catalyseur acide; caractérisé
 en ce que l'on effectue dans une première étape la bromation sélective d'un
 acide alcanoïque de formule $R^1R^2C(H)CO_2H$ (III) en présence d'une quantité
 suffisante de son halogénure d'acide de formule $R^1R^2C(H)C(O)X$ (IV) dans
 15 laquelle $X = Cl$ ou Br , selon la réaction suivante :



- puis, que l'on effectue dans une seconde étape l'estérification de l'acide 2-
 20 bromoalcanoïque (II) selon la réaction suivante :



- 25 en chargeant initialement une quantité pondérale x d'un alcool R^3OH sur la
 totalité de l'acide $R^1R^2C(Br)CO_2H$ et du catalyseur acide, en éliminant l'eau
 formée du milieu réactionnel d'estérification par stripping au moyen de
 l'alcool R^3OH mis en œuvre, tout en introduisant simultanément en continu
 dans ledit milieu réactionnel d'estérification l'alcool R^3OH , tel quel ou sous
 30 forme d'un mélange azéotrope R^3OH -eau obtenu parallèlement par distillation
 simple ou azéotropique, d'un milieu eau- R^3OH (contenu dans un bouilleur)
 constitué du mélange eau- R^3OH strippé du milieu réactionnel et d'un mélange
 eau- R^3OH initialement préparé avec le complément (Q-x) de R^3OH et de
 l'eau, Q représentant la quantité pondérale totale d'alcool R^3OH mise en
 35 œuvre, ledit alcool R^3OH étant utilisé selon un rapport molaire
 $R^3OH/R^1R^2C(Br)CO_2H$ allant de 1,1 à 3; et lorsque la transformation de l'acide

2-bromoalcanoïque est totale, l'on récupère le 2-bromoalcanoate d'alkyle (I) et on le purifie par distillation sous pression réduite.

- 2 Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape de bromation
5 est réalisée par addition de brome à un mélange agité comprenant l'acide
alcanoïque $R^1R^2C(H)CO_2H$ (III) et son halogénure d'acide $R^1R^2C(H)C(O)X$ (IV)
utilisés selon des rapports molaires :
 $Br_2/[R^1R^2C(H)C(O)X+R^1R^2C(H)CO_2H]$ allant de 0,9 à 1,1 et
 $R^1R^2C(H)C(O)X/R^1R^2C(H)CO_2H$ allant de 0,01 à 0,2, à une température allant
10 de 80°C à 150°C, sous atmosphère de gaz inerte, à pression atmosphérique,
puis que le brut réactionnel de bromation après stripping à l'azote est soumis
à un étêtage sous pression réduite.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le rapport molaire
15 $Br_2/[R^1R^2C(H)C(O)X+R^1R^2C(H)CO_2H]$ va de 0,95 à 1 et en ce que le rapport
molaire $R^1R^2C(H)C(O)X/R^1R^2C(H)CO_2H$ va de 0,05 à 0,1 et que la température
va de 100°C à 130°C.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport molaire
20 $R^3OH/R^1R^2(C)BrCO_2H$ va de 1,5 à 2,5.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur acide
est utilisé selon un rapport molaire catalyseur acide / $R^1R^2C(Br)CO_2H$ allant
de 0,001 à 0,05 et, de préférence allant de 0,005 à 0,02.
25
6. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 5, caractérisé en ce que le
catalyseur acide est choisi parmi l'acide méthane sulfonique, l'acide
paratoluène sulfonique, H_2SO_4 98%.
- 30 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le catalyseur acide
est H_2SO_4 98 %.
8. Procédé selon l'une des revendications 1,4,5,6 ou 7 ; caractérisé en ce que
l'étape d'estérification est réalisée à pression atmosphérique à une
35 température allant de 60°C à 150°C et, de préférence, allant de 80°C à
120°C.

9. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les têtes de distillation du brut réactionnel de bromation sont recyclées à une réaction de bromation ultérieure.
- 5 10. Utilisation du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation du 2-bromobutyrate de méthyle, du 2-bromobutyrate d'éthyle, du 2-bromoisobutyrate d'éthyle, du 2-bromoisobutyrate d'isopropyle.

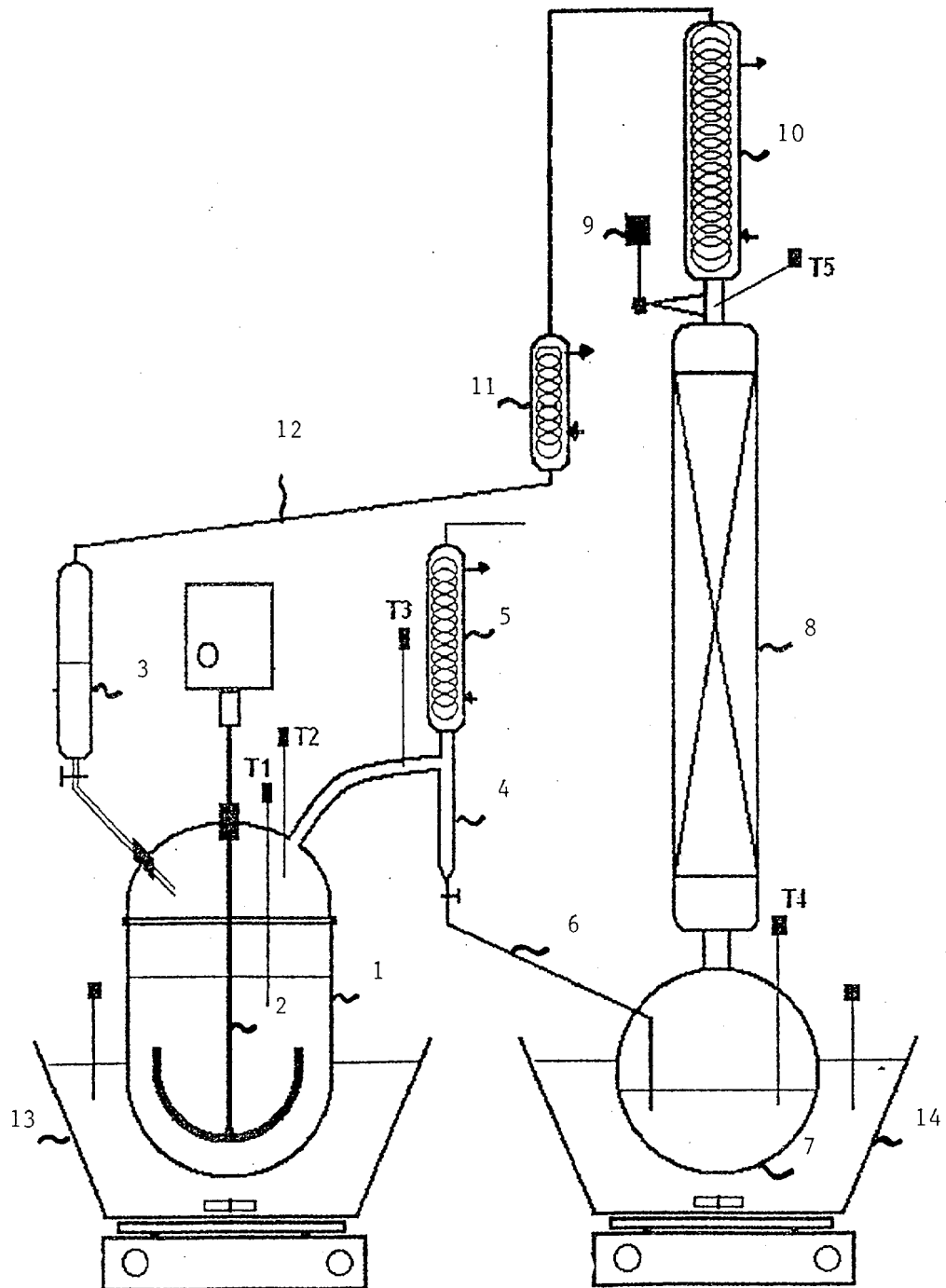


Figure 1



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 628873
FR 0215136

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	HERBERT BEN WATSON: "The Reaction of Bromine with Aliphatic Acids. Catalytic Effect of Acyl Halides" JOURNAL OF CHEMICAL SOCIETY, vol. 127, 1925, pages 2067-2082, XP009012384 voir le document en entier et en particulier : * page 2080 - page 2082; tableaux VIII-XII *	1-10	C07C69/24
Y	BRIAN D. SHAW: "Bromination of Aliphatic Acids" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, vol. 123, 1923, pages 2233-2240, XP009012382 * page 2240, alinéas 2,3 *	1-10	
A	DE 195 39 962 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 30 avril 1997 (1997-04-30) * exemples *	1-10	
A	US 5 902 895 A (KAUFHOLD MANFRED) 11 mai 1999 (1999-05-11) * colonne 3, ligne 12 - ligne 46; revendication 3 *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07C

Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25 juin 2003		Bedel, C

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant
--	--

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0215136 FA 628873

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **25-06-2003**
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
DE 19539962	A	30-04-1997	DE	19539962 A1	30-04-1997
US 5902895	A	11-05-1999	DE	19617991 A1	13-11-1997
			BR	9703049 A	10-11-1998
			DE	59700783 D1	05-01-2000
			EP	0805141 A2	05-11-1997
			JP	10045671 A	17-02-1998

EPO FORM P0465