

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 29.09.89.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 05.04.91 Bulletin 91/14.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : *Société dite: SANOFI — FR.*

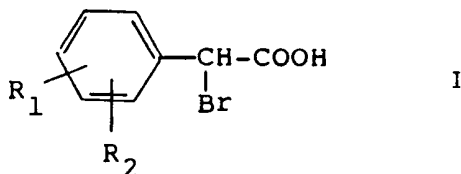
72 Inventeur(s) : Bouisset Michel et Radisson Joël.

73 Titulaire(s) :

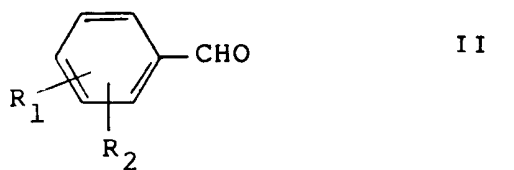
74 Mandataire : Cabinet Lavoix.

54 Procédé de préparation d'acides α -bromo phénylacétiques.

57 Le procédé de préparation de composés de formule I



dans laquelle R_1 et R_2 identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un halogène, est caractérisée selon l'invention en ce que l'on fait réagir un aldéhyde de formule



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule I, avec CHBr_3 et KOH dans un mélange de solvant inerte et d'eau.

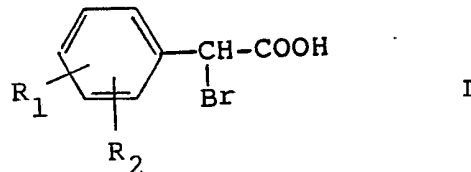
Les produits obtenus sont des intermédiaires de synthèse.



1

La présente invention concerne un procédé de
préparation d'acides α -bromo phénylacétiques à partir
de la benzaldéhyde correspondante.

Les acides α -bromo phénylacétiques, préparés
selon le procédé de l'invention, de formule



10

dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents
représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un atome
d'halogène, sont des produits connus, utilisés comme
intermédiaires dans la synthèse de divers composés,
notamment dans les industries pharmaceutiques et agro-
chimiques.

Ainsi l'acide α -bromo phénylacétique est mis
en oeuvre, par exemple, dans la préparation des pénicillines
semi-synthétiques décrites dans le brevet
DE-A-2 624 064, des sels de thiazolium antiulcéreux
décrits dans US-A-4 289 697, ou encore des sels de
thiazolo[2,3-b]thiazolium, inhibiteurs de métastases,
dans US-A-4 327 221.

En effet, jusqu'à présent les composés de
formule I ont été préparés par bromation, soit des
acides phénylacétiques correspondants par réaction
avec la N-bromosuccinimide ou avec le brome, soit des
acides mandéliques par réaction avec une solution
aqueuse concentrée d'acide bromhydrique. Les acides
phénylacétiques sont eux-mêmes préparés, en plusieurs
étapes, à partir du toluène, par l'intermédiaire du
phénylacétonitrile, tandis que les acides mandéliques
peuvent être préparés à partir des benzaldéhydes, sur
lesquels on fait réagir soit un cyanure alcalin dans
une réaction de Strecker pour obtenir le mandéloni-

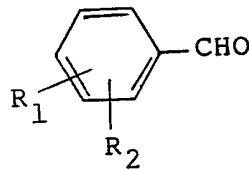
trile qui est ensuite hydrolysé en milieu aqueux, soit le bromoforme en présence de potasse.

Ces procédés de préparation ont des rendements faibles; en outre, ils impliquent l'utilisation de réactifs coûteux ou dangereux, et la mise en oeuvre d'un ester d'alpha-bromoacétique à la place de l'acide a souvent été préférée.

Le procédé de l'invention permet de préparer en une seule étape, avec de bons rendements, les composés de formule I à partir des benzaldéhydes correspondants, en utilisant des réactifs commerciaux, qui peuvent être manipulés sans précautions spécifiques.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'on fait réagir un benzaldéhyde de formule

15



II

20 dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule I, avec le tribromométhane et l'hydroxyde de potassium dans l'eau, en présence d'un tiers solvant inerte.

Le solvant peut être un solvant miscible à l'eau, notamment un éther comme dioxanne, le diméthoxy-1,2 éthane, le diméthoxyméthane; le milieu réactionnel sera constitué d'un mélange à environ 50% en volume de solvant et d'eau; il pourra être additionné d'eau en cours de réaction jusqu'à l'obtention d'un milieu contenant 90% d'eau.

30

Le solvant peut être aussi un solvant non miscible à l'eau comme un hydrocarbure aromatique, notamment le benzène, le toluène, ou un éther, comme l'éther isopropylique. Avec ces solvants, la réaction doit être effectuée en présence d'un catalyseur de

transfert de phase, comme un sel d'ammonium quaternaire notamment un halogénure de tétrabutylammonium ou de benzyltriméthylammonium ou comme un sel de phosphonium.

5 On préfère faire réagir l'aldéhyde et le bromoforme en quantités sensiblement équivalentes, soit de 0,8 à 1,2 équivalent(s), en présence de 3 à 4 équivalents de potasse. La concentration de KOH dans le milieu aqueux est généralement de 10 g à 50 g pour
10 100 ml.

Pour éviter notamment la formation d'acide mandélique ou halogéno-mandélique, la réaction est effectuée à température assez basse, en général entre -5°C et + 10°C et de préférence entre 0°C et 5°C. Le
15 milieu réactionnel est maintenu sous agitation, selon la température, de plusieurs heures à quelques jours.

Lorsque la réaction est effectuée en milieu homogène, en fin de réaction, on lave la phase aqueuse par un solvant non miscible tel que l'éther isopropylique ou le dichlorométhane pour éliminer les dérivés
20 secondaires, avant d'acidifier et d'extraire le produit final dans un solvant non miscible à l'eau, selon un procédé classique.

Le procédé convient tout particulièrement pour la préparation de composés de formule I dans laquelle $R_1 = H$ et $R_2 = Cl, Br$ ou F ; les rendements en produits purs sont généralement supérieurs à 50% et fréquemment à 70%. On a, par contre, constaté qu'il ne donnait que des rendements très faibles lorsque le
25 noyau aromatique était substitué par des groupes alkyle ou alkoxy. De même, il n'a pas été possible de remplacer le bromoforme par le chloroforme pour préparer dans les mêmes conditions les acides alpha-chlorés correspondants.
30

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de mise en oeuvre de l'invention. Les produits obtenus sont purs et leurs caractéristiques physico-chimiques identiques à celles mentionnées dans la littérature.

5

EXEMPLE 1 : acide α -bromo (chloro-2) phénylacétique.

On introduit sous forte agitation, à température voisine de 0°C, dans un mélange de 160 g de glace, 160 g d'hydroxyde de potassium et 100 ml de dioxanne, une solution de 100 g de chloro-2 benzal-

10 déhyde et 198 g de tribromométhane dans 60 ml de dioxanne.

Au bout d'une heure, on introduit 1 litre d'eau et le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 18 heures à une température comprise entre 0°C et 5°C. Il est ensuite lavé 3 fois avec 400 ml d'éther isopropylique froid.

15

La phase aqueuse est acidifiée par addition d'une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique, avant d'effectuer deux extractions par 400 ml de toluène. Le produit final est isolé de la phase toluénique après séchage et évaporation du solvant. Après recristallisation dans le toluène, on isole 111 g d'acide. Rendement 63% par rapport à l'aldéhyde.

20

25

EXEMPLES 2 à 6

En appliquant le même mode opératoire, on a préparé les composés mentionnés dans le tableau I suivant :

TABLEAU I

EXEMPLE	R ₁	R ₂	RENDEMENT
2	H	H	51 %
3	H	Cl-4	74 %
4	H	Br-2	71 %
5	H	F-2	65 %
6	Cl-2	Cl-4	68 %

EXEMPLE 7 : acide α -bromo (chloro-2) phénylacétique.

A température inférieure à 0°C, on ajoute sous forte agitation à une solution de 135 g de KOH et 12,5 g de chlorure de benzyltriméthylammonium dans 400 ml d'eau, une solution de 70,5 g de chloro-2 benzaldéhyde et 127 g de tribromométhane dans 150 ml d'éther isopropylique.

Le mélange est maintenu sous agitation, pendant 26 heures, à une température comprise entre - 5°C et 0°C. On ajoute alors 400 ml d'eau et 250 ml d'éther isopropylique et sépare la phase organique. Après lavage de la phase aqueuse avec 300 ml d'éther isopropylique, on l'acidifie par addition d'acide sulfurique concentré et sépare le produit final par deux extractions effectuées avec 400 ml d'éther isopropylique.

On isole ainsi 58,5 g de l'acide cherché - rendement 47%.

EXEMPLE 8 : acide α -bromo (chloro-2) phénylacétique.

A une solution de 270 g de potasse et 34 g de bromure de tétrabutylphosphonium dans 800 ml d'eau, on ajoute une solution de 141 g de chloro-2 benzaldéhyde et 270 g de tribromométhane dans 500 ml d'éther

éthylrique. Le mélange est maintenu 24 heures, sous agitation, à 0°C.

Après traitement comme dans l'exemple 2, on obtient 119 g d'acide - rendement 48%.

5

EXEMPLE 9 : acide α -bromo (chloro-2) phénylacétique.

On introduit sous forte agitation à une température de -5°C environ dans un mélange de 131 ml d'eau, de 114 g de potasse (titre 86%), de 50 ml de diméthoxy-1,2 éthane, une solution de 70,3 g de chloro-2 benzaldéhyde et de 139 g de tribromométhane dilués dans 50 ml de diméthoxy-1,2 éthane. Après 3 heures à -5°C environ, on introduit dans le milieu réactionnel 500 ml d'eau à une température inférieure ou égale à 0°C, puis on élève la température jusqu'à + 10°C et la maintient durant 10 heures.

Le mélange réactionnel est ensuite extrait quatre fois par 95 ml de dichlorométhane. La phase aqueuse restante est alors acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré puis extraite par deux fois 100 ml d'éther isopropylique. Après séchage et évaporation du solvant et recristallisation dans le toluène, on isole 84,6 g de l'acide attendu pur - rendement 67%.

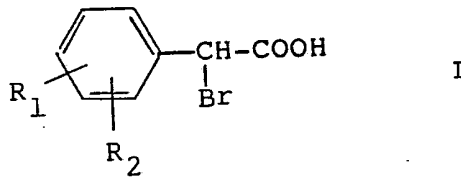
25

On peut isoler un deuxième jet à partir de la solution toluénique, qui contient encore 14,5 g d'acide.

REVENDICATIONS

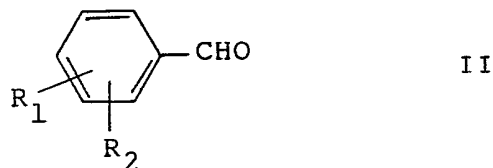
1. Procédé de préparation de composés de formule I

5



dans laquelle R_1 et R_2 identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un halogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde de formule

10



15

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule I, avec CHBr_3 et KOH dans un mélange de solvant inerte et d'eau.

20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température comprise entre -5°C et 10°C .

25 3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant n'est pas miscible à l'eau et que la réaction est effectuée en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi le toluène et l'éther isopropylique.

30 5. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant est un éther miscible à l'eau.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi le dioxane, le diméthoxy-1,2 éthane et le diméthoxyméthane.

8

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un équivalent d'aldéhyde (II) avec 0,8 à 1,2 équivalent de CHBr_3 et 3 à 4 équivalents de KOH.

5

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on introduit de 10 g à 50 g de KOH pour 100 ml de milieu aqueux.

10

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on prépare des composés de formule I dans laquelle R_1 est H et R_2 est F, Cl ou Br.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 8912787
FA 431744

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 4, no. 106 (C-20)[588], 30th July 1980, page 22 C 20; & JP-A-55 66 523 (SAGAMI CHUO KAGAKU KENKYUSHO) 20-05-1980 -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 C 57/00 C 07 C 51/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
05-06-1990		KLAG M. J.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>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</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)