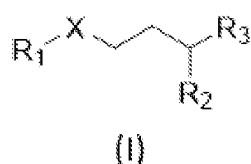


DESCRIPTION

TITRE : AGENT POUR L'INITIATION D'UNE REACTION D'ADDITION RADICALE ET
PROCEDE LE METTANT EN ŒUVRE

- 5 L'invention concerne un agent pour l'initiation d'une réaction d'addition radicalaire et son application dans un procédé de préparation d'un composé de formule [Chem I]



dans laquelle

- 10 X est choisi parmi S, Se et O;

R₁ est choisi parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle et les groupes alkylaryle ;

R₂ est choisi parmi H ; OH ; NR₄R₅ ; NHCOR₄ ; OCOR₄ ; où R₄ et R₅ sont identiques ou différents et sont choisis parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle, les groupes

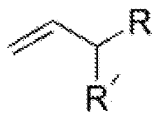
- 15 alkylaryle ; et les groupes protecteurs ;

R₃ est choisi parmi OH, CH₂OH, COOH, COOR₆ où R₆ est choisi parmi les groupes alkyle, CN, CONR₄R₅ où R₄ et R₅ sont tels que définis ci-dessus, et COZ où Z représente un halogénure ;

par une réaction d'addition radicalaire en présence d'un tel agent.

- 20 Selon WO98/32735A1, on connaît un procédé de préparation de la méthionine et de l'acide hydroxyméthylthiobutyrique (HMTBA), ainsi que de leurs dérivés, par addition radicalaire du méthylthiol sur un composé de la formule ci-dessous

[Chem I]



- 25 dans laquelle R est choisi parmi COOH et les fonctions ester, amide, nitrile et trichloro correspondantes et R' est choisi parmi OH, NH₂, les fonctions oxycarbonyl et aminocarbonyl et des groupes protecteurs. Cette réaction est amorcée en présence d'un agent d'initiation consistant en l'azobisisobutyronitrile (AIBN) à une température de l'ordre de 50°C à 60°C sous une pression de l'ordre de 3,5 bars à 4,8 bars, ou par

irradiation aux UV. Elle conduit à des rendements d'au moins 80%. L'enseignement avéré de ce document, et en particulier concernant les conditions précitées, est limité à l'obtention de l'HMTBA. L'utilisation de l'AIBN ou de ses dérivés dans cette réaction présente plusieurs inconvénients : le temps de réaction est long et une activation thermique est requise avec une température qui est généralement supérieure à 50°C. De plus, la régiosélectivité de l'addition est faible et une purification par distillation des fractions est plus souvent nécessaire. Enfin, de tels agents initiateurs sont coûteux, instables et difficiles à manipuler, ce qui entraîne des problèmes de sécurité lors de leur transport, leur stockage et leur manipulation, ainsi que de coûts.

Le document WO2017/191196A1 décrit un procédé de fabrication de la méthionine par la même réaction d'addition radicalaire que WO98/32735A1, par réaction du méthylthiol sur la vinylglycine en présence d'un agent d'initiation choisi parmi l'AIBN, le N-bromosuccinimide (NBS), le peroxyde de benzoyle (DBPO) et le chlorhydrate de 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] ou par irradiation aux UV éventuellement en présence d'un agent de photoinitiation. Les rendements sont très variables en fonction des conditions opératoires. Les auteurs ont aussi illustré cette réaction en présence du persulfate d'ammonium, elle n'a toutefois conduit qu'à un taux de conversion de la vinylglycine en méthionine de 23%, démontrant l'inefficacité d'un tel agent dans cette indication.

Ainsi, on est encore à la recherche de solutions alternatives pour la synthèse efficace de composés par une addition radicalaire sélective, recourant à des conditions non énergivores et facilement industrialisables.

Selon l'invention, il a été découvert un agent pour l'initiation d'une réaction d'addition radicalaire permettant de résoudre les problèmes des procédés connus, en particulier dans un procédé de l'invention tel que défini ci-dessus.

Cet agent comprend ou consiste en un persulfate et un ou plusieurs métaux de transition, ce(s) dernier(s) étant présent(s) sous forme élémentaire ou sous forme oxydée.

De manière inattendue, ledit métal de transition se comporte comme un co-initiateur performant d'un persulfate dans une réaction d'addition radicalaire, dans une gamme de températures proches de la température ambiante. Cette découverte permet de résoudre le problème de sélectivité lié à l'utilisation du persulfate qui, pour être actif, doit intervenir dans un milieu réactionnel chauffé, de telles conditions entraînant une perte inévitable de sélectivité.

Selon l'invention, les persulfates peuvent être remplacés dans certains cas par des peroxydes organiques selon l'objectif visé et les contraintes sur la qualité du produit de la réaction et les effluents du procédé.

Cet agent d'initiation et ses avantages sont dans la suite du texte plus spécifiquement exposés dans le cadre d'une réaction d'addition radicalaire d'un thiol, d'un disulfure, d'un séléniol, d'un diséléniure ou d'un alcool sur un composé vinylique tel qu'un composé de formule (III) représentée plus loin. Il n'y est bien sûr pas restreint, et l'invention porte sur un tel agent qui peut servir à toute réaction d'addition radicalaire d'un thiol, d'un disulfure, d'un séléniol, d'un diséléniure ou d'un alcool, sur un composé porteur d'une double liaison qui est non conjuguée, et qui est terminale ou non. Cet agent est particulièrement avantageux dès lors qu'une forte sélectivité est attendue.

On sait que le persulfate de sodium est utilisé, en raison de son fort pouvoir oxydant et sa stabilité, pour la dépollution des sols. Dans ce mécanisme, le persulfate dégrade les polluants en petites molécules inoffensives comme le CO₂, l'eau et des sulfates. Dans cette application, il est utilisé sous forme de solutions aqueuses à une concentration d'environ 5% et génère rapidement après activation des radicaux parmi lesquels certains ont un pouvoir oxydant puissant. Il agit sur plusieurs types de composés polluants, essentiellement des hydrocarbures, dont la dégradation engendre divers produits de petites tailles.

La découverte selon l'invention de l'utilisation d'un persulfate en combinaison avec un métal de transition comme agent d'initiation d'une réaction radicalaire sélective est donc surprenante. Les caractéristiques, applications et avantages de l'invention sont ci-après exposés plus en détails, étant entendu que ces caractéristiques peuvent être considérées indépendamment les unes des autres, ou en combinaison, quelle que soit la combinaison.

Avant cette description, certains termes employés sont ci-après définis.

Par persulfate, on entend l'oxyanion S₂O₈²⁻, ou son sel formé avec tout contre-ion.

Par peroxyde organique, on entend toute espèce organique de formule R₇-O-O-R₈ avec R₇ et R₈, identiques ou différents, étant choisis parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle, les groupes alkylaryle et les groupes CO-R₁ où R₁ est tel que défini plus bas.

Une réaction d'addition radicalaire répond à un mécanisme de réaction en chaîne comprenant une initiation qui intervient à partir d'un agent d'initiation, une

propagation qui voit le ou les radicaux formés lors de l'initiation réagir avec un composé puis la terminaison.

Par forme élémentaire d'un métal, on entend un métal au degré d'oxydation 0, ou autrement exprimé, un métal dans sa forme réduite.

5 Par forme oxydée d'un métal, on inclut toute association d'un métal avec un ou des anions ou à l'oxygène, à tout degré d'oxydation du métal. Entrent dans cette définition, les oxydes, les sulfates, les phosphates, les chlorures (par exemple FeCl_3), les carbonates, les hydroxydes, les nitrites, les nitrates, les acétates, les alcoolates, les hydrogénophosphates et les hydrogénosulfates.

10 Dans les formules définissant les composés obtenus ou mis en jeu, on désigne par le terme « alkyle » un radical monovalent hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle ou un radical monovalent hydrocarboné cyclique ayant de 3 à 20 atomes de
15 carbone, avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone, tels que cyclopropyle, cyclohexyle.

Par groupe aryle, on comprend un radical monovalent hydrocarboné aromatique comprenant de 6 à 22 atomes de carbone.

Par groupe alkylaryle, on entend un groupe aryle comprenant de 6 à 22 atomes
20 de carbone, ledit groupe aryle étant substitué par au moins un groupe alkyle répondant à la définition ci-dessus.

Ainsi l'invention concerne l'application d'un agent pour l'initiation, ou agent initiateur, ou agent amorceur, dans une réaction d'addition radicalaire, ledit agent comprenant ou consistant en un persulfate et un ou plusieurs métaux de transition,
25 sous forme élémentaire ou sous une forme oxydée.

Le persulfate peut être sous forme d'un sel d'un cation, le cation associé étant de préférence choisi parmi les ions sodium, potassium, calcium, lithium et ammonium, bien que tout contre-ion puisse convenir.

Comme indiqué précédemment, selon l'invention, les persulfates peuvent être,
30 dans certains cas, avantageusement remplacés par des peroxydes organiques.

Le persulfate peut être combiné à un ou plusieurs métaux de transition. Lorsque plusieurs métaux sont utilisés, les mélanges peuvent être constitués d'un même métal à l'état élémentaire et/ou à des degrés d'oxydation différents ; de métaux différents à l'état élémentaire et/ou au même degré d'oxydation ou à des degrés d'oxydation
35 différents, mais aussi sous forme d'alliages comme par exemple le laiton, éventuellement sous forme oxydée.

Le ou les métaux de transition sont avantageusement choisis parmi Cu, Zn et Fe, sous leur forme élémentaire ou sous une forme oxydée telle que définie précédemment.

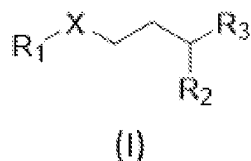
Avantageusement, le ratio molaire du persulfate au(x) métal(ux) de transition va de 0,5 à 10000. Un excès de métal peut entraîner une baisse de la sélectivité de la réaction, mais une teneur trop faible ralentira la réaction, affectant son intérêt industrialisable. De préférence ce ratio molaire va de 1 à 1000.

Selon l'invention, la combinaison précitée d'un persulfate et d'un ou plusieurs métaux de transition est appliquée à l'initiation d'une réaction d'addition radicalaire impliquant une entité organique susceptible de former un radical qui réagit sur une double liaison. Cette double liaison est non conjuguée. Elle peut être terminale ou non.

Dans le cadre de l'invention, l'agent initiateur est utilisé en très faibles proportions par rapport aux espèces organiques mises en jeu dans la réaction. Ainsi, le ratio molaire de l'espèce organique sur laquelle l'agent initiateur agit directement audit agent va de 2 à 1000. Il appartient aux compétences de l'homme du métier d'ajuster au mieux la valeur de ce ratio. Le persulfate est de préférence utilisé en solution dans un solvant inerte. Celui-ci peut consister en de l'eau et tout mélange aqueux contenant un solvant organique soluble dans l'eau comme un alcool. Selon une variante préférée de mise en œuvre de l'agent initiateur, le composé (III) est mélangé avec le métal, puis le composé (II) est ajouté, et enfin la solution de persulfate est lentement versée dans ce mélange.

L'invention concerne aussi une des applications de cet agent initiateur, et précisément son utilisation pour l'obtention de composés de la formule (I) citée précédemment, à savoir,

[Chem I]



dans laquelle

X est choisi parmi S, Se et O;

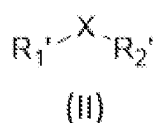
R₁ est choisi parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle et les groupes alkylaryle ;

R_2 est choisi parmi H ; OH ; NR_4R_5 ; $NHCOR_4$; $OCOR_4$; où R_4 et R_5 sont identiques ou différents et sont choisis parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle, les groupes alkylaryle ; et les groupes protecteurs ;

R_3 est choisi parmi OH, CH_2OH , COOH, $COOR_6$ où R_6 est choisi parmi les groupes alkyle, CN, $CONR_4R_5$ où R_4 et R_5 sont tels que définis ci-dessus, et COZ où Z représente un halogénure ;

ledit procédé comprenant la réaction d'un composé de formule (II)

[Chem II]



10 dans laquelle

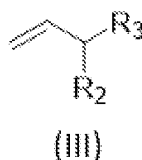
X est choisi parmi S, Se et O ;

R_1' est choisi parmi H, les groupes alkyle, aryle, alkylaryle, thiol, thioalkyle, thioaryle, thioalkylaryle, sélénol, sélénalkyle, sélénaryle et sélénalkylaryle, et

15 R_2' est choisi parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle et les groupes alkylaryle ;

avec un composé de formule (III)

[Chem III]



où R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus pour le composé de formule (I).

20 L'agent initiateur tel que décrit ci-dessus, c'est-à-dire répondant à l'une quelconque ou plusieurs des caractéristiques mentionnées, est adapté à cette réaction.

Les travaux réalisés sur cette réaction ont toutefois permis de déterminer des variantes préférentielles indiquées ci-dessous, qui peuvent être considérées seules ou en combinaison, selon lesquelles le procédé est le plus performant, notamment est le plus sélectif.

25 Ainsi, le persulfate est de préférence le persulfate de potassium ou le persulfate de sodium.

Le ratio molaire du composé (II) ou du composé (III) à l'agent initiateur va avantageusement de 2 à 1000, et mieux encore de 10 à 500.

Le ratio molaire du composé (II) au composé (III) va de 0,9 à 20, de préférence de 1,1 à 3.

Comme dit précédemment, l'emploi d'un agent initiateur de l'invention permet d'abaisser la température de réaction ; celle peut être effectuée à une température de
5 -20°C à 60°C, de préférence de -20 à 40°C, voire de 0°C à 40°C, et même de 10°C à 40°C. De telles conditions sont favorables à une forte sélectivité, sans que le rendement de réaction n'en soit affecté.

L'agent initiateur de l'invention peut être mis en œuvre pour l'addition radicalaire d'un composé (II) choisi parmi le méthylthiol et le méthylsélénol et d'un
10 composé (III) tel que défini ci-dessus. Il peut aussi servir à l'addition radicalaire d'un composé de la formule (II) telle que généralement définie précédemment et du méthylvinylglycolate, en tant que composé (III).

Selon une variante de l'invention, le procédé vise la préparation de l'HMTBA ou de son analogue sélénié, l'acide hydroxyméthylsélénobutyrique (HMSeBA), en tant que
15 composé (I). L'HMTBA et l'HMSeBA peuvent être obtenus par l'addition radicalaire de méthylthiol ou de méthylsélénol, respectivement, en tant que composé (II), sur le méthylvinylglycolate en tant que composé (III) suivi d'une hydrolyse de l'ester correspondant formé.

20 L'invention et ses avantages sont illustrés dans les exemples ci-après.

Exemple 1 : Préparation du méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate par réaction d'addition radicalaire avec un agent d'initiation selon l'invention

26,0 g (0,22 mol) de méthyl 2-hydroxybut-3-enoate et 0,17 g de cuivre
25 métallique (0,00027 mol) sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidi à -10°C. 12,1 g de méthane-thiol (0,25 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse de persulfate de sodium (0,023 mol) est lentement ajoutée.

La température est augmentée à 0°C et le mélange est laissé sous agitation pendant une heure.

30 L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement de 81% en méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate (sélectivité de 81%).

Exemple comparatif 1 : Préparation du méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate par réaction d'addition radicalaire avec un composé persulfate
35 seul à température élevée

40,1 g (0,34 mol) de méthyl 2-hydroxybut-3-enoate sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidis à -15°C. 18,0 g de méthaneethiol (0,37 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse de persulfate de sodium (0,034 mol) est lentement ajoutée.

5 La température est augmentée à 60°C et le mélange est laissé sous agitation pendant deux heures.

L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement de 7,6% en méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate (sélectivité de 15%).

10 Exemple 2 : Préparation du méthyl 4-(butylsulfanyl)-2-hydroxybutanoate par réaction d'addition radicalaire avec un agent d'initiation selon l'invention

20,4 g (0,18 mol) de méthyl 2-hydroxybut-3-enoate et 0,025 g de cuivre métallique (0,00040 mol) sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidis à -10°C. 17,7 g de butaneethiol (0,20 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse
15 de persulfate de sodium (0,0054 mol) est lentement ajoutée.

La température est augmentée à 25°C et le mélange est laissé sous agitation pendant une heure.

L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement de 16% en méthyl 4-(butylsulfanyl)-2-hydroxybutanoate.

20 Exemple 3 : Préparation du 3-(méthylsulfanyl)propan-1-ol par réaction d'addition radicalaire avec un agent d'initiation selon l'invention

14,8 g (0,25 mol) de propen-3-ol et 0,015 g de cuivre métallique (0,00023 mol) sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidis à -10°C. 13,5 g de méthaneethiol
25 (0,28 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse de persulfate de sodium (0,0077 mol) est lentement ajoutée.

La température est augmentée à 0°C et le mélange est laissé sous agitation pendant une heure.

L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement quantitatif
30 en 3-(méthylsulfanyl)propan-1-ol.

Exemple 4 : Préparation du méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate par réaction d'addition radicalaire avec un agent d'initiation selon l'invention

26,3 g (0,23 mol) de méthyl 2-hydroxybut-3-enoate et 0,020 g de d'oxyde de fer
35 (II) et de fer (III) (0,00013 mol) sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidis

à -10°C. 13,2 g de méthane-thiol (0,27 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse de persulfate de sodium (0,023 mol) est lentement ajoutée.

La température est augmentée à 0°C et le mélange est laissé sous agitation pendant une heure.

- 5 L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement de 79% en méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate.

Exemple 5 : Préparation du méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate par réaction d'addition radicalaire avec un agent d'initiation selon l'invention

- 10 26,1 g (0,22 mol) de méthyl 2-hydroxybut-3-énoate et 0,089 g de sulfate de fer (0,00022 mol) sont placés dans un réacteur sous agitation et refroidis à -10°C. 12,0 g de méthane-thiol (0,25 mol) sont ensuite injectés, puis une solution aqueuse de persulfate de sodium (0,023 mol) est lentement ajoutée.

- 15 La température est augmentée à 0°C et le mélange est laissé sous agitation pendant une heure.

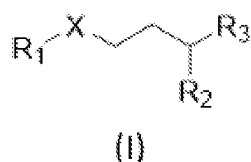
L'analyse HPLC du mélange en fin de réaction indique un rendement de 70% en méthyl 2-hydroxy-4-(méthylthio)butanoate (sélectivité de 84%).

- 20 Ces exemples démontrent les performances d'un agent d'initiation selon l'invention et d'un procédé le mettant en œuvre.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule (I)

[Chem I]



5

dans laquelle

X est choisi parmi S, Se et O;

R₁ est choisi parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle et les groupes alkylaryle ;

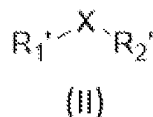
10 R₂ est choisi parmi H ; OH ; NR₄R₅ ; NHCOR₄ ; OCOR₄ ; où R₄ et R₅ sont identiques ou différents et sont choisis parmi H, les groupes alkyle, les groupes aryle, les groupes alkylaryle ; et les groupes protecteurs ;

R₃ est choisi parmi OH, CH₂OH, COOH, COOR₆ où R₆ est choisi parmi les groupes alkyle, CN, CONR₄R₅ où R₄ et R₅ sont tels que définis ci-dessus, et COZ où Z représente

15 un halogénure ;

lequel procédé comprenant la réaction d'un composé de formule (II)

[Chem II]



Dans laquelle

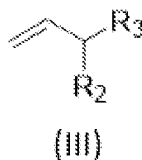
20 X est choisi parmi S, Se et O;

R₁' est choisi parmi H, les groupes alkyle, aryle, alkylaryle, thiol, thioalkyle, thioaryle, thioalkylaryle, sélénol, sélénoalkyle, sélénoaryle et sélénoalkylaryle, et

R₂' est choisi parmi H, les groupes alkyle, aryle et alkylaryle ;

avec un composé de formule (III)

25 [Chem III]



où R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus pour le composé de formule (I),
en présence d'au moins un agent pour l'initiation d'une réaction d'addition
radicalaire comprenant ou consistant en un persulfate et un ou plusieurs métaux de
transition, sous forme élémentaire ou sous une forme oxydée.

5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le persulfate est sous
forme d'un sel d'un cation, de préférence choisi parmi les ions sodium, potassium,
calcium, lithium et ammonium.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le ou les métaux
de transition sont choisis parmi Cu, Zn et Fe, sous leur forme élémentaire ou sous une
10 forme oxydée choisie parmi les sulfates, les phosphates, les chlorures, les carbonates,
les hydroxydes, les nitrites, les nitrates, les acétates, les alcoolates, les
hydrogénophosphates et les hydrogénosulfates, et leurs alliages tels que le laiton.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce
que le ratio molaire du persulfate au(x) métal(aux) de transition va de 1 à 1000.

15 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce
que le persulfate est le persulfate de potassium ou le persulfate de sodium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce
que le ratio molaire du composé (II) ou du composé (III) à l'agent d'initiation va de 2 à
1000.

20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce
que le ratio molaire du composé (II) au composé (III) va de 0,9 à 20, de préférence de
1,1 à 3.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce
que le composé (II) est le méthylthiol ou le méthylsélénol.

25 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce
que le composé (III) est le méthylvinylglycolate.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce
que la réaction est effectuée à une température de -20°C à 40°C.

30 11. Utilisation d'un agent pour l'initiation d'une réaction d'addition radicalaire
pour l'obtention de composés de la formule (I) telle que définie à la revendication 1,
ledit agent comprenant ou consistant en un persulfate et un ou plusieurs métaux de
transition, sous forme élémentaire ou sous une forme oxydée.