

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 804 955**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **00 01744**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 B 39/00, C 07 C 43/17, 41/22

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.02.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.08.01 Bulletin 01/33.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : ROQUES NICOLAS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

⑤④ PROCÉDE DE FONCTIONNALISATION D'UNE DOUBLE LIAISON.

⑤⑦ La présente invention a pour objet un procédé de
fonctionnalisation d'une double liaison et, plus particulière-
ment, d'une double liaison porteuse d'un atome de métalloï-
de.

La fonctionnalisation est réalisée par l'action de chlorure
de sulfonyle perhalogéné sur le carbone porteur du soufre
en présence d'un initiateur de radicaux libres, de préférence
par coupure homolytique.

Application à la synthèse organique.

FR 2 804 955 - A1



PROCEDE DE FONCTIONNALISATION
D'UNE DOUBLE LIAISON

5

La présente invention a pour objet un procédé de fonctionnalisation d'une double liaison et, plus particulièrement, d'une double liaison porteuse d'un atome de métalloïde. Plus particulièrement, la présente invention vise à ajouter sur la double liaison, d'une part, et sur un des atomes un atome d'halogène et, d'autre part, sur l'autre atome un radical carboné dont l'atome de carbone est perhalogéné.

Les composés comportant des atomes de carbone perhalogénés et notamment perfluorés jouent un rôle de plus en plus important dans les dérivés ayant une activité biologique, que cette activité biologique s'exerce dans le règne animal ou dans le règne végétal.

La synthèse ou le greffage de ces composés perhalogénés et plus préférentiellement perfluorés, est souvent difficile et nécessite des moyens coûteux.

Parmi les techniques que l'on a proposées, on a celle qui consiste à soumettre une double liaison à l'action d'un halogénure de sulfonyle. En particulier, l'action du bromure de trifluorométhanesulfonyle a déjà été décrite dans le bulletin de la Société Chimique de France n°6 de l'année 1986, de la page 881 à la page 884.

Toutefois, la manipulation du bromure de sulfonyle est difficile et coûteuse, notamment en raison de la forte instabilité de ce bromure. En outre, le bromure, comme le chlorure, est un oxydant puissant qui peut modifier les capacités de survie des produits obtenus au cours de cette addition.

Le chlorure de trifluorométhanesulfonyle, parfois désigné sous l'appellation de chlorure de triflyle, est significativement moins réactif que le bromure ; aussi a-t-on essayé d'utiliser des complexes très particuliers du ruthénium pour catalyser l'addition sur les doubles liaisons.

Cette addition semble relativement polyvalente, mais les réactions sont souvent difficilement reproductibles et les résultats semblent quelque peu erratiques.

On a également proposé dans le cas de doubles liaisons porteuses d'un atome de silicium d'utiliser des générateurs de radicaux libres tels que le peroxyde de tertiobutyle.

Un des risques majeurs de cette technique réside dans le fait que les doubles liaisons, sous l'action des radicaux libres, ont tendance à se polymériser et à ne pas conduire à la réaction d'addition. Un autre risque est une oxydation par un chlore selon un mécanisme de type chlore positif.

5 Ainsi, au cours de l'étude qui a mené à la présente invention, il a pu être montré que l'action des chlorures de sulfonyle sur des doubles liaisons activées par un noyau aromatique conduisait essentiellement à des réactions de polymérisation et non d'addition.

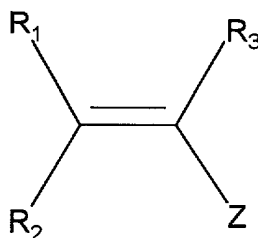
10 En outre, certaines doubles liaisons, notamment celles qui présentent des avantages importants pour fabriquer des synthons ne présentent souvent pas de réactivité suffisante pour former les composés d'addition désirés.

15 Il apparaît ainsi que la décomposition des chlorures de sulfonyle perhalogénés sur le carbone porteur du soufre des liaisons sulfonyles, ne donne une réaction d'addition sur une double liaison avec de bons résultats que pour un nombre extrêmement limité de produits déjà fonctionnalisés.

20 C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de définir une famille de composés porteurs de doubles liaisons déjà fonctionnalisées susceptibles de donner des rendements acceptables d'addition avec une technique de décomposition de chlorure de sulfonyle initiée par radicaux libres.

Un autre but de la présente invention est de fournir une optimisation des conditions opératoires pour cette nouvelle famille de composés.

25 Ces buts et d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au moyen d'un procédé de fonctionnalisation d'une double liaison répondant à la formule I :



- 30 ♦ où R_1 , R_2 , et R_3 , semblables ou différents, sont choisis parmi l'hydrogène et les hydrocarbyles attachés à ladite double liaison par un carbone d'hybridation sp^3 ;
- ♦ où Z est choisi parmi :
- les halogènes, avantageusement chlore et fluor ;
 - et les radicaux de formule $(CHR')_m-Y-R_4$ dans laquelle :

- ❖ Y est un chalcogène,
- ❖ R' représente un hydrocarbyle, avantageusement d'au plus quatre carbones, ou de préférence un hydrogène,
- ❖ M est égal à 1 ou de préférence à zéro,
- 5 ❖ et R₄ est un groupe hydrocarbyle ou silyle,

par action de chlorure de sulfonyle perhalogéné sur le carbone porteur du soufre (de la fonction sulfonyle) en présence d'un initiateur de radicaux libres, de préférence par coupure homolytique.

10 Par carbone perhalogéné, il faut entendre un carbone de nature sp³, éventuellement substitué par au plus deux, avantageusement au plus un, groupes électro-attracteurs, et ne portant pas d'hydrogène, tous les autres atomes étant des halogènes.

15 Il est important que les radicaux R₁, R₃ et R₂, lorsqu'ils sont hydrocarbyles (c'est-à-dire comportant de l'hydrogène et du carbone, mais pouvant comporter d'autres atomes), soient attachés à la double liaison par un de leurs carbones sp³, sinon la réactivité vis-à-vis du chlorure de sulfonyle en est fortement affectée.

20 Pour des raisons d'encombrement stérique, il est avisé de choisir les radicaux R₁, R₃ et R₂ de manière qu'au moins un, de préférence deux de ces trois radicaux soit hydrogène. Il est également préférable que ni R₁, ni R₂, ne soit tertiaire. Il est également préférable que, au moins un, et même les deux, des R₁, et R₂ soit hydrogène.

25 Il est préférable que l'initiateur engendrant les radicaux libres libère ces derniers à la suite d'une coupure homolytique, c'est-à-dire une coupure intervenant entre deux atomes d'un même élément. Cette coupure peut être actinique, catalytique, ou de préférence thermique.

La coupure peut aussi être hétérolytique lorsque l'on utilise des systèmes mettant en œuvre des métaux ayant deux états de valence (fer ou cuivre) avec des peroxydes et notamment des hydroperoxydes.

30 Comme exemple d'initiateur préféré, il convient de citer les différents peroxydes, de préférence symétriques, et les différents azo, tels que l'azobisisobutyronitrile (on peut notamment se référer au polymer handbook). Parmi les peroxydes, on peut citer les peroxydes d'alcoyle et notamment de tertioalcoyle, les peroxydes d'acyle, notamment d'alcanoyle, de préférence
35 symétriques.

Les peroxydes d'acyle utilisables sont de préférence des peroxydes dont les acyles sont de bas poids moléculaire, c'est-à-dire que leur nombre de carbones est au plus égal à 10, de préférence à 6 lorsqu'ils sont aliphatiques,

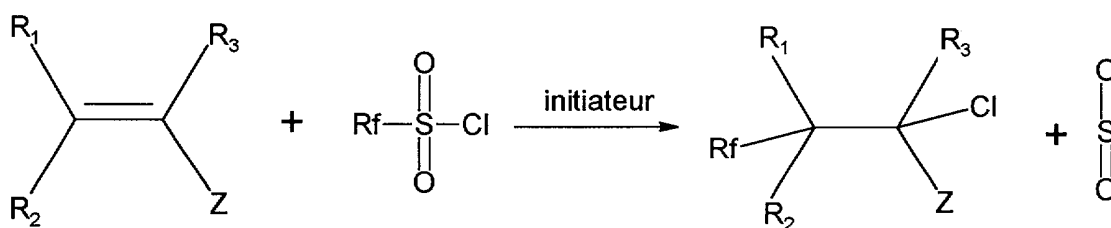
mais il est préférable d'utiliser des peroxydes d'acyle de nature aromatique comme le peroxyde de benzoyle.

L'initiateur de radicaux libres est avantageusement au plus égal à 0,2 fois à la quantité molaire du chlorure de sulfonyle, de préférence au plus
 5 égal à 0,1 fois la zone optimale se situant entre 1 et 8% de la quantité de chlorure de sulfonyle. La réaction est avantageusement menée de manière que la libération des radicaux libres intervienne progressivement. Une bonne technique pour réaliser cet objectif consiste à rajouter lentement et progressivement l'amorceur, c'est-à-dire le générateur de radicaux libres.
 10 Une autre technique consiste à se placer à une température qui permette de contrôler la libération des radicaux libres.

On règle la température de réaction de manière qu'elle soit comprise entre l'ambiante et 150°C, de préférence entre 50 et 120°C, plus préférentiellement entre 60 et 100°C.

15 Il est à signaler que, pour certains substrats, la réaction ne nécessite pas d'amorceur et notamment pour les substrats dont la double liaison porte un chalcogène, le plus souvent un oxygène. Cependant, une utilisation d'un générateur de radicaux libres améliore toujours le rendement de réaction.

La quantité de substrat par rapport au chlorure de sulfonyle est
 20 d'environ une fois la quantité molaire. Toutefois, pour répondre à des problèmes spécifiques, on peut s'écarter notablement de cette valeur qui correspond à la valeur de la stœchiométrie telle que définie par la réaction suivante :



25

En particulier, lorsqu'il y a un risque important de polymérisation, on peut mettre moins de composés porteurs de la double liaison par rapport à la quantité de chlorure de sulfonyle. Ainsi, il est possible de faire varier très
 largement le rapport entre le substrat porteur de la double liaison et le
 30 chlorure de sulfonyle. Toutefois, dans la majorité des cas, le rapport est de l'ordre de $1 \pm 0,5$.

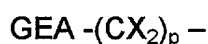
La pression peut varier dans de larges proportions, mais il est préférable de travailler à une pression autogène ou à la pression atmosphérique.

Quoique sa présence ne soit pas nécessaire, on peut utiliser un solvant. Les solvants utilisables sont des solvants inertes vis-à-vis du chlorure de sulfonyle et qui ne constituent pas des pièges radicaux libres.

5 On peut ainsi citer les hydrocarbures et les dérivés halogénés qui sont usuellement utilisés dans les réactions de chloration radicalaire.

Plus spécifiquement, les alcanes de point d'ébullition convenable, c'est-à-dire dont le point d'ébullition est au moins égal à la température à laquelle on désire travailler ; les fractions pétrolières ; les dérivés chlorés aromatiques sont tous parfaitement acceptables.

10 Les chlorures de sulfonyle préférés sont ceux qui répondent à la formule R_f-SO_2-Cl dans laquelle R_f répond à la formule :



où :

- les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical
- 15 de formule C_nF_{2n+1} avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor ; lorsque p est égal à 1,
- GEA est un groupe électro-attracteur (c'est à dire que la constante de Hammett sigma p est >0, avantageusement au moins égal à 0,2), sinon il peut être un radical quelconque de préférence inerte, avantageusement
- 20 groupe électro-attracteur (cf. lignes précédente) ;
- p est un entier positif, c'est-à-dire qu'il ne peut comprendre la valeur 0.

GEA est avantageusement fluor surtout quand p est inférieur ou égal à 2.

25 Une autre valeur de GEA (groupe électro-attracteur) est la valeur chlore ; dans ce cas, GEA est un chlore.

p représente avantageusement un entier au plus égal à 2 ;

30 GEA représente avantageusement un groupe électro-attracteur dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1} , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5,

Le nombre total de carbone de R_f est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

35 La présente invention est particulièrement intéressante pour les R_f de bas poids moléculaire, c'est-à-dire ceux qui sont relativement volatils (dont le point d'ébullition sous pression atmosphérique est au plus égal à 100°C). La technique est particulièrement intéressante pour les R_f ayant un radical présentant un nombre impair de carbones et une mention particulière doit être faite pour les R_f en C_1 , C_2 et C_3 .

Les R_f supérieurs à C_6 présentent moins d'intérêt.

Les composés donnant les résultats les plus intéressants sont ceux où Z est de structure $Y-R_4$ avec Y étant un chalcogène, de préférence léger, c'est-à-dire soufre ou oxygène et plus particulièrement ce dernier.

5 R_4 est un groupe hydrocarbyle, c'est-à-dire contenant de l'hydrogène et du carbone. Ces groupes hydrocarbyle peuvent être alcoyle (c'est-à-dire le reste d'un alcool dont on ignore la fonction hydroxyle), un aryle ou le reste d'un acide oxygéné (c'est à dire dont l'hydrogène acide est porté par un oxygène) dont on a éliminé une fonction OH. On peut citer dans ce dernier groupe les acyles, les
10 phosphoryles, les phosphonyles et les phosphinyles.

Le groupe R_4 est avantageusement un groupe électro-attracteur du type acyle.

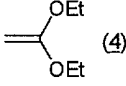
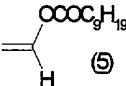
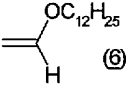
Il est préférable que la molécule porteuse de la double liaison ne présente ni fonction fortement réductrice, ni fonction nucléophile susceptible de
15 réagir avec le chlorure de sulfonyle.

Le nombre total de carbones du substrat de formule I est en général au plus égal à 50 (un chiffre significatif) et même au plus égal à 30.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 (comparatif)

- 5 Action du chlorure de trifluorométhanésulfonyle sur des éthers et esters d'énols en présence de ruthénium activé par de la triphénylphosphine.

Substrat	$\theta^{\circ}\text{C}$	T(h)	TT % ^(b)	TT % ^(a)	RR % ^(b)	Commentaires
 (4)	100°C	24,5	100	nd ^(c)	0	- formation avec RR = 91,5% de $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Et}$ (caractérisation RMN^{19}F et GC/MS). - détection par GC/MS de sous-produits dérivés de (4) : - $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$
 (5)	100°C	17,5	40	68	0	détection par analyse GC/MS de nombreux produits de décomposition de $\text{CH}_2 = \text{CHOCOC}_9\text{H}_{19}$: ex : $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{CO}_2\text{H}$
	120°C	16	38	87,5	0	
 (6)	100°C	16	49	100	0	détection par analyse GC/MS de nombreux produits de décomposition de $\text{CH}_2 = \text{CHOC}_{12}\text{H}_{25}$: - $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OH}$ (majoritaire) - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHO}$ - $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COCF}_3$

(a) dosage CPG avec étalon interne

(b) dosage RMN^{19}F avec étalon interne

10 (c) non déterminé

Exemple 2**Action sur divers éthers de vinyle**

Dans un tube Schott de 60 mm sont introduits successivement à 20°C, l'amorceur (0,376 mmol), l'alcène (9,4 mmol) puis le chlorure de triflyle (9,4 mmol). La réaction est celle indiquée dans l'équation générale de la description avec $R_1, R_2, R_3 = H$.

Essai (a)	Substrat	R	Amorceur	t(h)	Substrat	TT % ^(b)	RR % ^(b)
RON 240B	5	OCOC ₉ H ₁₉	(PhCO ₂) ₂	13,5	1/1	82	41
BJ 540A		OCOC ₉ H ₁₉	(PhCO ₂) ₂	7	1/1	77	45
BJ 544B		OCOC ₉ H ₁₉	AIBN	17	1/1,2	76,5	50
BJ 545A		OCOC ₉ H ₁₉	AIBN	7	1/1,2	75,5	50
BOA 137	(12)	OCOCH ₃	AIBN	7	1/1	82	52,5
BOA 9	(13)	(CH ₂) ₇ CH ₃	AIBN	7	1/1,1	91	77,5

Les produits d'addition ont été identifiés par RMN du fluor 19 et par chromatographie en phase gazeuse couplée avec un spectrographe de masse.

La réaction a été menée à 90°C et, à cette température, la réaction est complète, ou du moins terminée au bout de 7 h.

Contrairement au système chlorure de ruthéniumtriphényl-phosphine, les amorceurs radicalaires permettent l'addition de trifluorométhyle, d'une part, et de chlorure, d'autre part, sur la double liaison des esters d'énols.

Exemple 3**Etude du rôle de la quantité d'initiateurs de radicaux libres (amorceurs)**

Dans un tube Schott de 60 ml, sont introduits successivement 1 équivalent de chlorure de triflyle, l'AIBN en proportions variables, le laurate de vinyle 1,2 équivalent, puis le mélange réactionnel est porté à 90°C pendant 7 h et la solution est agitée cependant dans un bloc chauffant.

Le mélange réactionnel brut est analysé en chromatographie en phase gazeuse et en RMN du fluor 19.

Amorceur % mol	TT % ^(b)	TT % ^(c)	RR % ^(b)
0	70	57	25
1	77,2	-	43
4	84	86,5	56
6	85	95	54

Exemple 4 (comparatif)

Influence de la nature de l'halogénure de triflyle, réaction avec les fluorures de perfluorobutanesulfonique

- 5 Dans des conditions similaires à l'essai précédent, on teste en lieu et place du chlorure de triflyle le fluorure de perfluorobutanesulfonique.

Substrat	R	TT % ^(b)	TT % ^(c)	RR % ^(b)
(12)	-OAc	27	79,5	0

Bien que l'alcène réagisse, le produit désiré n'est pas obtenu.

10

Exemple 5 (comparatif)

Cas du styrène

Les conditions opératoires précédentes ont été reprises en prenant comme substrat vinylique le styrène. Les résultats sont rassemblés dans le

15

Essai	TT % ^(a)	TT % ^(a)	Commentaires
BOA 1	65	10	Par RMN ¹⁹ F et CPG/SM on détecte la formation du "dimère" (2 diastéréoisomères)

Il se forme principalement des produits d'oligo ou polymérisation.

20 **Exemple 6**

Comparaison entre les éthers et les esters de vinyle.

Les conditions opératoires précédentes ont été réalisées sur différents substrats en utilisant le chlorure de triflyle. Les substrats utilisés présentent différentes valeurs de Z.

25

Essai	Z	TT % ^(a)	RR % ^(a)
BJ 542B	OC ₁₂ H ₂₅	68	23,5
BOA 142	SPh	91	22,5
BOA 137	OAc	82	52,5
RON 274	OCOC ₁₁ H ₂₃	85	54

Exemple 7

Rôle défavorable du radical phényle

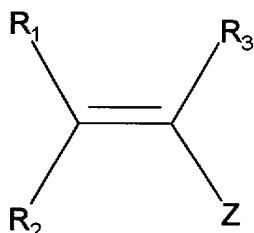
Les conditions précédentes ont été utilisées sur différents substrats en faisant varier la valeur de Z. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après.

La cétone correspond au produit désiré après élimination d'un chlorure d'acyle.

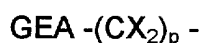
Substrat	TT % ^(a)	RR % ^(a)	Formation de cétone
CH ₂ =CH-OAc	82	52,5	-
CH ₂ =C(CH ₃)-OAc	78,5	0	50
CH ₂ =C(Ph)-OAc	69	1,5	5
CH ₂ =C(CH ₃)-OSiMe ₃	89	0	28
CH ₂ =C(Ph)-OSiMe ₃	57,5	0	9

REVENDEICATIONS

- 5 1. Procédé de fonctionnalisation d'une double liaison répondant à la formule I :



- 10 ♦ où R_1 , R_2 , et R_3 Semblables ou différents sont choisis parmi l'hydrogène et les hydrocarbyles attaché à ladite double liaison par un carbone sp^3 ,
- 10 ♦ où Z est choisi parmi :
- les halogènes, avantageusement chlore et fluor ;
 - et les radicaux de formule $(CHR')_m-Y-R_4$ dans laquelle
 - ❖ Y est un chalcogène, avantageusement léger ;
 - ❖ R' représente un hydrocarbyle, avantageusement d'au plus quatre carbones, ou de préférence un hydrogène
 - ❖ m est égal à 1 ou de préférence à zéro ;
 - ❖ et R_4 est un groupe hydrocarbyle ou silyle ;
- 15 par action de chlorure de sulfonyle perhalogéné sur le carbone porteur du soufre (de la fonction sulfonyle) en présence d'un initiateur de radicaux libres, de préférence par coupure homolytique.
- 20
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Z est de nature $Y-R_4$ avec Y chalcogène léger.
- 25 3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que R_4 est un groupe électro-attracteur.
4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'initiateur de radicaux libres est un initiateur par rupture homolytique.
- 30 5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le chlorure de sulfonyle perhalogéné répond à la formule R_f-SO_2-Cl où R_f répond à la formule :



- où les X semblables ou différents représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1} avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor ;
 - où p représente un entier au plus égal à 2 ;
- 5 - où GEA représente un groupe électro-attracteur dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1} , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5, le nombre total de carbone de R_f étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre
- 10 1 et 10.
6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que R_f comporte au plus 6 atomes de carbone, de préférence au plus 3.
- 15 7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que Y est oxygène.
8. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que R_4 est un acyle d'au plus 15 atomes de carbone, de préférence d'au plus 10 atomes
- 20 de carbone.

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		
X	N. KAMIGATA: "Novel perfluoroalkylation of alkenes with perfluoroalkanesulphonyl chlorides catalysed by a ruthenium(II) complex" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1991, pages 627-633, XP002151394 LETCWORTH GB page 629, tableau 4 et schéma 1 ---	1-8	C07B39/00 C07C43/17 C07C41/22
D,A	W-Y HUANG: "Reactions of perfluoroalkanesulfonyl bromide" BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE, no. 6, 1986, pages 881-884, XP000938552 PARIS FR * le document en entier * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07C C07B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 octobre 2000		Wright, M	
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	

1