

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 01.03.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 07.09.01 Bulletin 01/36.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : GUIDOT GILBERT, KEMPF HUBERT
et SAINT JALMES LAURENT.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RHODIA SERVICES.

⑤④ CHLORATION D'UNE ANILINE EN ORTHO DANS UN MILIEU FLUORHYDRIQUE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet un procédé de syn-
thèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au
moins un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois pe-
rhalogéné et porteur d'un atome de fluor.

Ce procédé est caractérisé par le fait qu'il comporte une
étape de chloration d'une aniline précurseur de ladite aniline
chlorée, ladite chloration étant réalisée dans un milieu fluo-
rhydrique susceptible d'échanger le chlore et le fluor en po-
sition benzylique

Application à la synthèse de composés organofluorés
et/ou chlorés.

FR 2 805 809 - A1



CHLORATION D'UNE ANILINE EN ORTHO
DANS UN MILIEU FLUORHYDRIQUE

5

La présente invention vise un procédé de synthèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor. Il vise plus particulièrement la
10 chloration d'une aniline précurseur de ladite aniline chlorée dans un milieu fluorhydrique.

Les molécules fluorées jouent un rôle grandissant dans la pharmacie et dans l'agrochimie. La synthèse des dérivés fluorés est souvent délicate car les réactions de fluoration directe sont le plus souvent trop violentes et trop
15 sélectives pour que l'on puisse les mettre en œuvre. Aussi, la synthèse des dérivés fluorés met souvent en œuvre les échanges de divers substituants avec le fluor, et notamment les échanges d'halogènes plus lourds avec le fluor.

Le réactif le plus utilisé et le moins cher pour réaliser l'échange est indéniablement l'acide fluorhydrique en phase liquide.

20 L'acide fluorhydrique présente diverses propriétés qui sortent de l'ordinaire et rend les réactions faites au sein d'un milieu fluorhydrique peu prédictibles et en tous cas différentes des résultats obtenus avec les techniques usuelles.

En particulier, l'acide fluorhydrique liquide est un milieu particulièrement
25 agressif et où de nombreuses associations par liaison hydrogène ont lieu ; d'autre part, l'acide fluorhydrique forme avec les amines, et notamment avec les amines faibles et avec les hétérocycles aromatiques, des complexes extrêmement stables qu'il est difficile de traiter et pour redonner l'amine libre et l'acide fluorhydrique.

30 Le plus souvent, une aniline se lie avec quatre molécules d'acide fluorhydrique qu'il sera nécessaire de neutraliser pour libérer l'amine.

Cette neutralisation est particulièrement coûteuse et conduit à rejeter des sels de l'acide fluorhydrique dont le rejet est en général sévèrement réglementé.

A ce jour, la chloration des anilines se fait sur l'aniline libre, surtout
5 quand le noyau porteur de la fonction amine est appauvri en électrons par des groupes électroattracteurs.

L'acide chlorhydrique dégagé par la chloration de l'aniline doit ultérieurement être neutralisée pour relibérer l'amine.

Le problème est particulièrement aigu dans le cas des anilines qui
10 portent sur une chaîne latérale un carbone d'hybridation sp^3 perhalogéné, et notamment perfluoré.

C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé qui comporte une étape d'échange chlore/fluor en milieu acide fluorhydrique (avec ou sans diluant) et qui permette d'éviter une double
15 libération de l'aniline une fois d'avec l'acide fluorhydrique et une autre fois d'avec l'acide chlorhydrique.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette une bonne récupération de l'acide fluorhydrique lié aux anilines.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé du type
20 précédent qui permette une limitation des rejets salins du procédé.

Ces buts et d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au moyen du procédé de synthèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor caractérisé par le fait qu'il comporte l'étape de chloration
25 d'une aniline précurseur de l'aniline chlorée, cette réaction étant menée dans un milieu fluorhydrique susceptible d'échanger le chlore et le fluor en position benzylique ou sur un carbone porteur d'un chalcogène.

Par carbone perhalogéné, il faut entendre un carbone de nature sp^3 , ne portant pas d'hydrogène et comportant, outre son lien avec l'aryle ou le
30 chalcogène, au plus 2, avantageusement au plus 1, radicaux, tous les autres atomes étant des halogènes ; lesdits radicaux sont avantageusement choisis parmi les groupes électroattracteurs et ce, surtout, quand il y en a 2.

La présente invention est particulièrement utile pour les anilines qui portent un groupe électroattracteur en position para de la fonction amine. Ce groupe électroattracteur est avantageusement un groupe électroattracteur par effet inducteur, et notamment les groupes perhalogénés sur le carbone en
5 liaison avec le noyau aromatique de l'aniline.

Le milieu fluorhydrique peut être, soit de l'acide fluorhydrique liquide, soit un acide fluorhydrique dilué dans un solvant.

Ce milieu fluorhydrique peut être simplement constitué de l'amine complexée par plusieurs molécules d'acide fluorhydrique, en général de 2 à 5,
10 le plus souvent 4. En général, le rapport HF/aniline est compris entre 2 et 10, avantageusement entre 4 et 8. Les limites supérieures ne présentent qu'un sens économique.

Les solvants utilisés sont avantageusement des solvants connus pour permettre la chloration ionique (chloration par une espèce du type Cl^+).

15 Parmi les solvants utilisables, on peut notamment citer les dérivés fluorés et les dérivés aromatiques chlorés tels que, par exemple, les monochlorobenzènes, dichlorobenzènes, trichlorobenzènes.

Selon la présente invention, il est possible de réaliser une monochloration ou surtout une dichloration, la monochloration intervenant en
20 ortho, la dichloration étant essentiellement en ortho-ortho' de la fonction aniline.

La chloration intervient en général à une température comprise entre 0 et 150°C, avantageusement entre 20 et 120°C.

La double chloration intervient à des températures supérieures à l'ambiante et donne de bons résultats à une température comprise entre 70°C et
25 150°C, les résultats les plus satisfaisants sont obtenus entre 90°C et 140°C.

Toutefois, pour obtenir de très bons rendements il est souhaitable de se placer à une température supérieure ou égale à 100°C (2 chiffres significatifs), de préférence supérieure à 100°C. Pour améliorer encore le rendement et la sélectivité, il est souhaitable d'introduire le substrat dans une masse
30 réactionnelle (y compris solvant) répondant aux contraintes de température ci-dessus. Lors de la chauffe, pour éviter l'effet défavorable des températures intermédiaires inférieures aux températures préférées, on peut même envisager

le chauffage du substrat, en particulier, et des réactifs en général avant introduction.

En outre, il est souhaitable que le chlore soit introduit de manière que le milieu reste toujours chlorant, ainsi le fait d'introduire le chlore de manière qu'il
5 soit en surstœchiométrie par rapport à la réaction souhaitée constitue un paramètre opératoire améliorant à la fois le rendement et la sélectivité. Cette surstœchiométrie est avantageusement réalisée pendant la quasi-totalité de la réaction.

Afin d'éviter des réactions parasites, il est souhaitable que dès que le
10 barbotage de chlore cesse, l'on refroidisse brutalement le mélange réactionnel. Ce refroidissement est avantageusement réalisé au moins partiellement par l'élimination de l'acide fluorhydrique sous pression réduite.

Selon un mode avantageux de mise en œuvre de la réaction, le substrat et le chlore sont introduits progressivement et simultanément sur un pied de
15 solvant ou de masse réactionnelle, portés et maintenus à la bonne température.

La présence d'acide de Lewis, tel que le trifluorure de bore, quoique favorisant la réaction, n'est pas nécessaire. La quantité molaire d'éventuel acide de Lewis est avantageusement comprise entre 10^{-4} et 10^{-1} par rapport au substrat.

20 Avantageusement la pression à laquelle la réaction est menée est, soit la pression atmosphérique, soit une pression supérieure à la pression atmosphérique, de préférence autogène.

L'agent chlorant est avantageusement le chlore, lequel est introduit dans le milieu réactionnel avantageusement sous la forme d'un gaz. Cette
25 introduction est avantageusement réalisée par le barbotage dans le milieu réactionnel, cette introduction étant de préférence réalisée à un débit au moins égal à celui défini par celui du substrat, multiplié par la stœchiométrie de la réaction visée (en général 2 moles de chlore pour 1 mole de substrat).

Parmi les avantages de la présente invention, il convient notamment de
30 citer le gain d'une étape réactionnelle et d'une étape de neutralisation.

On peut également indiquer un rejet de sel significativement moins important et donc et un meilleur respect de l'environnement. En effet, en milieu

acide fluorhydrique, l'acide chlorhydrique se dégage et peut servir à la régénération du chlore soit par le procédé Deacon, soit par électrolyse.

L'acide chlorhydrique, notamment pour les petites installations, peut également servir à régénérer le chlore par action sur un hypochlorite. Toutefois,
5 dans ce cas-là, le rejet de dérivés salins est plus important que dans le cas du procédé Deacon ou du procédé par électrolyse.

Un autre intérêt de la présente invention est de rendre beaucoup plus facile la libération de l'aniline de ses complexes hydrogénofluorés permettant ainsi un meilleur recyclage de l'acide fluorhydrique et un gain supplémentaire au
10 niveau des rejets salins.

En effet, au cours de l'étude qui a conduit à la présente invention, il a été montré qu'une simple distillation permettait d'éliminer l'acidité liée à l'aniline ainsi appauvrie par la chloration.

Ainsi lorsque la réaction est menée sous pression atmosphérique,
15 l'acide chlorhydrique et l'acide fluorhydrique passe en phase gazeuse à partir de 20°C environ. Dans ces conditions, la libération de l'aniline est quasi-totale par distillation ou tout autre moyen de déplacer par passage en phase vapeur les acides fluorhydrique et chlorhydrique.

Cette libération peut, bien entendu, être menée sous pression
20 supérieure à la pression atmosphérique, auquel cas la température de libération de l'aniline a lieu à une température plus élevée. Elle peut être menée sous pression réduite auquel cas la température de libération intervient à une température inférieure.

Ainsi la chloration des anilines visées par la présente invention permet
25 une libération complète, aisée et non productrice de sels dans des complexes aniline-acide fluorhydrique.

Cette plus grande facilité à libérer l'aniline de ses complexes fluorhydriques est liée, d'une part, à l'augmentation du point d'ébullition de l'aniline chlorée par rapport à l'aniline non chlorée et d'autre part, par un
30 amoindrissement de la basicité de l'aniline, ce qui dans ce cas semble affaiblir la liaison fluorhydrique aniline.

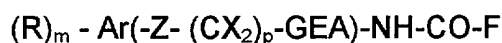
Cette libération de l'aniline est également facilitée par la plus grande stabilité de l'aniline chlorée par rapport à l'aniline de départ avant chloration.

Ces avantages sont particulièrement nets dans le cas du précurseur du "Fipronil" qu'est la paratrifluorométhylaniline (pTFMA) chlorée en ortho-ortho' de la fonction aniline.

En effet, dans les techniques précédentes, la réaction de chloration était réalisée sur la paratrifluorométhylaniline libérée de son acide fluorhydrique.

Les substrats bien adaptés à la présente invention sont les substrats répondant à la formule générale suivante.

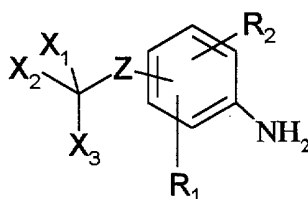
Les substrats utilisables selon la présente invention répondent avantageusement à la formule :



où :

- Ar est un noyau aromatique, de préférence homocyclique ;
- les X semblables ou différents représentent un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1} avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2 ;
- p représente un entier au plus égal à 2 ;
- GEA représente un groupe hydrocarboné, un groupe électroattracteur 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 un entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;
- Le nombre total de carbones de $-(CX_2)_p-GEA$ est avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.
- m est 0 ou un entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire comprenant les bornes) 1 à 4 ;
- R est un substituant inerte dans les conditions opératoires, avantageusement choisi parmi les halogènes avantageusement légers (c'est-à-dire chlore et fluor) et les radicaux hydrocarbonés, de préférence alcoyle, aryle, alcoylchalcogényle (tel que alcoyloxy), arylchalcogényle (tel que aryloxy) ;
- Z représente une liaison simple, un atome de chalcogène avantageusement léger (soufre et oxygène) ;

- en particulier le substrat peut répondre à la formule :



où :

- Z représente une simple liaison ou un atome de chalcogène, où X_1 , X_2 , et parfois X_3 représentent des halogènes semblables et différents, avec la condition qu'au moins deux halogènes soient différents du fluor ;
- R_1 et R_2 sont des substituants parmi les halogènes, les alcoyles, les aryles, les nitriles ;
- Le radical X_3 peut être un groupe électroattracteur n'interférant pas avec la réaction et notamment peut être un groupe perfluoré, généralement désigné dans le domaine de la technique R_f .

La présente invention est notamment particulièrement intéressante pour la monochloration et la dichloration des trifluorométhylanilines et, en particulier, pour la mono- et surtout la dichloration de la paratriméthylchloroaniline.

Il est ainsi particulièrement intéressant d'utiliser la méthode qui vient d'être décrite ci-dessus pour la synthèse de la dichloroortho-ortho'-paratriméthylchloroaniline.

Cette technique ouvre une voie à la synthèse d'un N-phénylpyrazole, dichloré en position ortho-ortho' du pyrazole et portant en position para un groupe électroattracteur, avantageusement un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, comportant une étape de chloration d'une aniline selon l'invention. Dans le cas de dichloroparatriméthylchloroaniline il convient de mentionner qu'elle est, en particulier, utilisée pour réaliser, par des étapes en elles-mêmes connues, l'insecticide connu sous le nom de Fipronil.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention :

Exemple 1 : Chloration en milieu acide fluorhydrique de la pTFMA (paratrifluorométhylaniline)

On part d'une pTFMA associée à 5,5 molécules d'acide fluorhydrique. Ce produit est liquide. Dans un autoclave fermé, on introduit le produit de départ
 5 et 2,2 eqt de chlore par rapport à la pTFMA, c'est-à-dire 2,2 x de moles de chlore qu'il y a de pTFMA.

En autoclave fermé (aucun dégazage) avec 2,2 eqt de chlore % pTFMA.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

N° essai	pTFMA, nHF	Cl ₂	T°	durée	TT pTFMA	RR monochloro PTFMA	RR dichloro pTFMA	Remarque
1	n = 4,5 m ≅ 10 g	2,2 eqt	80°C	5 h	95%	1,5%	19%	
2	"	2,6 eqt	110°C	6 h	93%	0,9%	2,4%	
3	" +MCB ≅ 50% en poids	2,2 eqt	110°C	6 h	60%	0,6%	0,8%	
4	Pas de MCB	2,1 eqt	80°C	5 h	93,5%	1,2%	25%	

MCB signifie monochlorobenzène.

10 Les résultats ainsi indiqués ne mesurent que les anilines présentes dans la phase fluorhydrique. En fait, l'analyse des résidus solides ou pâteux au fond du vaisseau ayant servi de réacteur montre qu'une bonne partie de la dichloroortho-ortho'paratrifluorométhylaniline se retrouve dans les résidus
 15 pâteux. En sorte que le rendement en dichloro est bien supérieur à celui qui est indiqué dans le tableau !

Exemple 2 : essai en continu sous pression atmosphérique

Sur un pied (c'est-à-dire une masse se trouvant déjà dans le réacteur), porté à la température désirée, on introduit progressivement au moyen de
 20 2 tubes plongeurs dont l'orifice est situé à proximité de la turbine d'agitation, d'une part le fluorhydrate de pTFMA (pTFMA-6,5 HF) et d'autre part le chlore.

La quantité de pTFMA introduite est de 1 mole. Les paramètres de fonctionnement et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant.

N° essai	Température	Rapport molaire Cl_2/pTFMA	Durée d'introduction du chlore	Durée d'introduction du substrat	Rendement de réaction	Taux de transformation
1	$115^\circ\text{C} \pm 2$	3,25	2 h	2 h	$\geq 99\%$	99,9%
2	$105^\circ\text{C} \pm 2$	3	2 h	1h $\frac{3}{4}$	86%	100%
3	$105^\circ\text{C} \pm 2$	2,35	2h 30	2 h	82%	100%
4	$80^\circ\text{C} \pm 2$	2,3	1h 20	1h 20	45%	98%
5	$110^\circ\text{C} \pm 2$	2,5	3h	3h	94%	99,5%

Les résultats obtenus dans cet exemple, sont quelque peu meilleurs que ceux de l'exemple 1 en raison des réactions parasites pendant la montée en température.

REVENDECATIONS

- 5 1. Procédé de synthèse d'une aniline chlorée sur le noyau et comportant au moins un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, caractérisé par le fait qu'il comporte une étape de chloration d'une aniline précurseur de ladite aniline chlorée, ladite chloration étant réalisée dans un milieu fluorhydrique susceptible d'échanger le chlore et le fluor en position benzylique.
10
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ladite réaction est menée à une température comprise entre 0 et 150°C, avantageusement entre 20 et 120°C.
- 15 3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que la réaction est menée en pression atmosphérique ou en pression autogène.
4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on
20 introduit le chlore progressivement par barbotage dans le milieu.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que l'on introduit le chlore de manière que le milieu reste toujours chlorant.
- 25 6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que dès que le barbotage de chlore cesse, on refroidit brutalement le mélange réactionnel.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que ledit
30 refroidissement est réalisé, au moins partiellement, par élimination de l'acide fluorhydrique sous pression réduite.
8. Procédé de synthèse d'un N-phénylpyrazole dichloré, en position ortho-ortho' du pyrazole, et portant en position para un groupe électroattracteur,

avantageusement un atome de carbone d'hybridation sp^3 à la fois perhalogéné et porteur d'un atome de fluor, caractérisé par le fait qu'il comporte une étape d'une aniline chlorée selon la revendication 1.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2805809
N° d'enregistrement
national

FA 590972
FR 0002628

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		
A	US 5 471 002 A (APPEL WOLFGANG ET AL) 28 novembre 1995 (1995-11-28) * colonne 1, ligne 45 - colonne 3, ligne 20 * * exemples 2,3 * * revendications *	1-7	C07C211/46 C07D231/12
A	US 5 145 958 A (KISSENER WOLFRAM ET AL) 8 septembre 1992 (1992-09-08) * colonne 1, ligne 55 - colonne 2, ligne 13 * * colonne 3, ligne 6 - ligne 34 *	1-8	
A	US 4 748 277 A (DESBOIS MICHEL) 31 mai 1988 (1988-05-31) * colonne 1, ligne 43 - colonne 2, ligne 68 * * revendications 1,2 *	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07C C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 mars 2001		O'Sullivan, P	
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			