

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 561 237**

②① N° d'enregistrement national :

**85 03601**

⑤① Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 39/27, 37/62.

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12 mars 1985.

③① Priorité : JP, 13 mars 1984, n° 59-46607.

⑦① Demandeur(s) : *Société dite : CENTRAL GLASS COMPANY LIMITED.* — JP.

⑦② Inventeur(s) : Toshikazu Kawai, Yasunobu Nishimura et Katumi Kanesaki.

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 38 du 20 septembre 1985.

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Z. Weinstein.

⑤④ Procédé de production de 2-chloro-4-fluorophénol à partir de 4-fluorophénol.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de production de 2-chloro-4-fluorophénol.

Selon l'invention, on fait réagir du chlorure gazeux avec du 4-fluorophénol à une température comprise entre environ 0 °C et environ 185 °C en l'absence d'un catalyseur.

L'invention s'applique notamment à la préparation de matières intermédiaires pour des médicaments et des produits chimiques pour l'agriculture.

FR 2 561 237 - A1

La présente invention se rapporte à un procédé de production de 2-chloro-4-fluorophénol par chloruration directe de 4-fluorophénol.

5 Le 2-chloro-4-fluorophénol est utile comme matière intermédiaire pour des médicaments et produits chimiques pour l'agriculture car certains des dérivés de ce composé présentent des activités physiologiques remarquables comme cela est représenté par son dérivé de 4-phénylurazole.

10 Jusqu'à maintenant, on pensait qu'il était difficile de substituer le chlore à l'hydrogène dans le noyau du 4-fluorophénol préférentiellement et exclusivement à la position 2. En conséquence, des méthodes assez compliquées de substitution ont été proposées pour la  
15 préparation de 2-chloro-4-fluorophénol. Selon J. Am. Chem. Soc., 81, 94 (1959), ce composé est obtenu par les étapes de nitruration de 4-fluoroanisole, d'amination du groupe nitro par réduction, de substitution du groupe amino par un atome de chlore par la réaction de Sandmeyer  
20 et enfin scission de la liaison éther. Bien qu'une substitution sélective à la position 2 soit assurée, cette méthode n'est pas adaptée à la pratique industrielle parce que c'est un procédé très détourné comprenant diverses sortes de réactions. Le Brevet URSS N° 154.250  
25 propose l'obtention de 2-chloro-4-fluorophénol en chlorurant d'abord un sel d'un métal alcalin de 4-fluorophénol à sa position 2 en utilisant de l'hypochlorite d'un métal alcalin comme agent de chloruration. Cependant, cette méthode nécessite un  
30 processus complémentaire pour convertir le fluorophénolate chloré en 2-chloro-4-fluorophénol, et les opérations sont fastidieuses.

Pour obtenir la chloruration directe du 4-fluorophénol à sa position 2, Zh. Obshch. Khim., 37, 2486(1967) montre

l'utilisation d'hypochlorite de sodium ou de chlorure de sulfuryle comme agent de chloruration qui a une forte sélectivité à la substitution à la position 2. Cependant, cette méthode simplifiée de chloruration ne peut être considérée comme un méthode industriellement profitable parce que le rendement en 2-chloro-4-fluorophénol en se basant sur le 4-fluorophénol reste à un niveau de 82-92%.

La présente invention a pour objet un procédé industriellement favorable de production de 2-chloro-4-fluorophénol à partir de 4-fluorophénol.

Un procédé selon l'invention pour la production de 2-chloro-4-fluorophénol est caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de faire réagir du chlore gazeux avec du 4-fluorophénol à une température comprise entre environ 0°C et environ 185°C en l'absence d'un catalyseur.

Comme agent de chloruration, le chlore gazeux est connu comme ayant un très fort pouvoir de chloruration et ayant une faible sélectivité à la chloruration par substitution en une position spécifique du noyau benzène. Cependant, on a découvert un fait inattendu par le fait que dans le cas de la réaction avec du 4-fluorophénol, le chlore gazeux présente une très haute sélectivité à la chloruration par substitution à la position 2. Cette tendance est très unique et ne s'applique pas à la chloruration de composés ressemblants. Par exemple, notre essai de chloruration de 4-fluoroanisole, qui est un dérivé du 4-fluorophénol, par le chlore gazeux, avec l'intention d'obtenir du 2-chloro-4-fluorophénol par scission de la liaison éther de l'anisole chloré a révélé que la sélectivité à la réaction de chloruration à la position 2 était trop faible d'un point de vue industriel.

Dans le procédé de l'invention, aucun catalyseur n'est utilisé pour la réaction de chloruration. Si la réaction est effectuée en présence d'un catalyseur populaire de chloruration comme du chlorure ferrique ou de l'oxyde cuprique, les ions de métal du catalyseur affectent de manière néfaste la sélectivité de la réaction à la position 2 du 4-fluorophénol.

Dans ce procédé, le 4-fluorophénol est utilisé sous une forme liquide soit à l'aide de chaleur ou d'un solvant approprié.

La présente invention a permis de convertir le 4-fluorophénol en 2-chloro-4-fluorophénol très facilement et très efficacement et peut facilement être mise en pratique industrielle avec un assez bon profit. La matière première, le 4-fluorophénol, peut être obtenue par un procédé connu comme une hydrolyse alcaline de 4-bromofluorobenzène en conditions de pression superatmosphérique.

Comme on l'a mentionné ci-dessus, la réaction selon l'invention est effectuée en mettant le chlore gazeux en contact avec du 4-fluorophénol sous une forme liquide. Un mode de maintien du 4-fluorophénol sous forme liquide consiste à maintenir sa température au-delà du point de fusion et en-dessous du point d'ébullition. Une autre façon consiste à dissoudre le 4-fluorophénol dans un solvant organique approprié qui ne réagit pas avec le phénol et pas non plus avec le chlore gazeux, comme le tétrachlorure de carbone, le trichlorométhane ou l'acide acétique. La plage de températures de réaction est spécifiée comme étant d'environ 0°C à environ 185°C en considérant les cas d'utilisation d'une solution de 4-fluorophénol également. En choisissant un solvant, il faut prendre soin de ne pas abaisser la sélectivité à la chloruration par

substitution à la position 2 du 4-fluorophénol par l'influence du solvant lui-même ou de certaines impuretés éventuellement contenu dans le solvant. Dans le même sens, le matériau du récipient réactionnel doit être choisi de façon que toute substance faisant obstruction, en particulier des ions de métal comme des ions de fer, des ions de cobalt ou des ions de cuivre, ne puisse se dissoudre dans le liquide réactionnel du matériau du récipient.

Usuellement, la réaction de chloruration est effectuée en introduisant le chlore gazeux à un débit approprié dans du 4-fluorophénol initialement introduit dans un récipient réactionnel. Le rapport molaire du chlore gazeux total au 4-fluorophénol n'est pas critique. Cependant, il n'est pas souhaitable d'utiliser un excès important de chlore gazeux du point de vue prévention de la formation de sous-produits très chlorés comme le 2,6-dichloro-4-fluorophénol et le 2,5,6-trichloro-4-fluorophénol. Par conséquent, il est approprié d'utiliser environ une mole de chlore gazeux par mole de 4-fluorophénol. Le rendement en 2-chloro-4-fluorophénol en se basant sur le 4-fluorophénol est presque proportionnel à la quantité de l'alimentation en chlore gazeux. Par exemple, lorsque l'on fournit 0,5 mole de chlore gazeux par mole de 4-fluorophénol, le rendement de 2-chloro-4-fluorophénol est d'environ 0,5 mole par mole de la matière première.

L'invention sera mieux illustrée par les exemples non limitatifs qui suivent.

#### EXEMPLE 1

Initialement, on a introduit 10 g de 4-fluorophénol dans un récipient réactionnel fait en verre et pourvu d'un tube d'alimentation de chlore gazeux. La matière première a été maintenue chauffée à environ 55°C, et l'on a fait barboter du chlore gazeux dans la matière première

de façon qu'en 30 minutes, la quantité totale du chlore gazeux fourni atteigne une valeur équivalente à la quantité initiale du 4-fluorophénol par mole. Pendant cette opération, du chlorure d'hydrogène gazeux dégagé  
5 par la réaction a été continuellement évacué du système réactionnel par un condenseur à reflux efficace connecté au récipient réactionnel.

Après accomplissement de l'opération de chloruration, le liquide dans le réacteur s'est révélé être un mélange  
10 de 98,4% de 2-chloro-4-fluorophénol, de 1,4% de sous-produits plus fortement chlorés et de 0,2% de 4-fluorophénol n'ayant pas réagi, en moles. Par conséquent, la sélectivité de la chloruration en 2-chloro-4-fluorophénol était de 98,6% et le rendement de ce composé basé sur  
15 le 4-fluorophénol était de 98,4%.

#### EXEMPLE 2

Le processus de chloruration de l'exemple 1 a été répété dans les mêmes conditions à l'exception que la température de la réaction a été élevée à 150°C.

Après avoir accompli l'opération de chloruration, le liquide réactionnel consistait en 97,3% de 2-chloro-4-fluorophénol, 2,5% de sous produits plus fortement chlorés et 0,2% de 4-fluorophénol n'ayant pas réagi, en moles. Par conséquent, la sélectivité de la chloruration  
20 en 2-chloro-4-fluorophénol était de 97,5% et le rendement de ce composé basé sur le 4-fluorophénol était de 97,3%.

#### EXEMPLE 3

En utilisant le dispositif décrit à l'exemple 1, on a chloré 44 g de 4-fluorophénol par le même procédé qu'à l'exemple 1 à l'exception que la réaction a été effectuée à 90°C et que l'alimentation d'une mole de chlore gazeux par mole de 4-fluorophénol a pris 60 minutes.

Après avoir accompli l'opération de chloruration, le liquide réactionnel consistait en 98,9% de 2-chloro-4-fluorophénol, 1,0% de sous-produits plus fortement chlorés  
35

et 0,1% de 4-fluorophénol n'ayant pas réagi , en moles.  
Par conséquent, la sélectivité de la chloruration  
en 2-chloro-4-fluorophénol était de 99,0% et le rendement  
de ce composé basé sur le 4-fluorophénol était de  
5 98,9%.

## EXEMPLE 4

Une solution de 12 g de 4-fluorophénol dans 6 g  
de tétrachlorure de carbone a été introduite dans le  
récipient en verre utilisé à l'exemple 1. En maintenant  
10 la température de la solution à environ 30°C, on a fait  
barboter du chlore gazeux dans la solution de façon  
qu'en 30 minutes, la quantité totale du chlore gazeux  
fourni atteigne une valeur équivalente à la quantité  
initiale du 4-fluorophénol en moles. Pendant cette  
15 opération, du chlorure d'hydrogène gazeux dégagé par la réaction  
a été continuellement évacué du système réactionnel de  
la même façon qu'à l'exemple 1.

Après accomplissement de l'opération de chloruration,  
le tétrachlorure de carbone utilisé comme solvant a été  
20 totalement retiré par distillation pour laisser un liquide  
réactionnel, qui consistait en 95,4% de 2-chloro-4-  
fluorophénol, 3,6% de sous produits plus fortement chlorés  
et 1,1% de 4-fluorophénol n'ayant pas réagi , en moles.  
Par conséquent, la sélectivité de la chloruration en  
25 2-chloro-4-fluorophénol était de 96,3% et le rendement  
de ce composé basé sur le 4-fluorophénol était de 95,4%.

## REFERENCE

Dans ce cas, on a introduit 10 g de 4-fluoroanisole  
dans le récipient en verre utilisé à l'exemple 1 et on  
30 a maintenu chauffé à environ 50°C. On a fait barboter  
du chlore gazeux dans la matière première de façon qu'en  
30 minutes , la quantité totale du chlore gazeux fourni  
atteigne une valeur équivalente à la quantité initiale  
de 4-fluoroanisole en moles. Pendant cette opération, le

chlorure d'hydrogène gazeux dégagé par la réaction a été continuellement évacué de la même façon qu'à l'exemple 1.

Après accomplissement de l'opération de chloruration, le liquide dans le récipient réactionnel  
5 était un mélange de 76,9% de 2-chloro-4-fluoroanisole, de 18,3% de sous produits plus fortement chlorés, et de 4,8% de 4-fluoroanisole n'ayant pas réagi, en moles. Par conséquent, la sélectivité de la chloruration en 2-chloro-4-fluoroanisole était de 80,8% et le rendement  
10 de ce composé basé sur le 4-fluoroanisole était de 76,9%. Ce mélange liquide a été soumis à un reflux en même temps que de l'acide bromhydrique pendant 20 heures pour ainsi scinder la liaison éther de l'anisole. On a pu confirmer que la plus grande partie du 2-chloro-4-fluoroanisole  
15 dans le mélange était convertie en 2-chloro-4-fluorophénol. Par cette opération, la sélectivité en 2-chloro-4-fluorophénol a été calculée comme étant de 75,2% et le rendement de ce composé basé sur le 4-fluoroanisole n'était que de 60,0%.



## R E V E N D I C A T I O N S

=====

1. Procédé de production de 2-chloro-4-fluorophénol, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape de faire réagir du chlore gazeux avec du 4-fluorophénol à une température comprise entre environ 0°C et environ 185°C en l'absence d'un catalyseur.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le 4-fluorophénol est soumis à la réaction à son état liquide.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comprend de plus l'étape de dissoudre du 4-fluorophénol dans un solvant organique sensiblement non réactif avant la réaction avec le chlore gazeux.

4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le solvant est choisi dans le groupe consistant en tétrachlorure de carbone, trichlorométhane et acide acétique.

5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction est effectuée en introduisant initialement le 4-fluorophénol dans un récipient réactionnel puis en introduisant graduellement le chlore gazeux dans le récipient réactionnel jusqu'à ce que la quantité totale du chlore introduit soit à peu près équivalente, en moles, à la quantité initiale du 4-fluorophénol dans le récipient réactionnel.

6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce qu'il comprend de plus l'étape d'évacuer le chlorure d'hydrogène gazeux dégagé par la réaction, du récipient réactionnel, tandis que le chlore gazeux réagit avec le 4-fluorophénol.