

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

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

3 085 162

②① N° d'enregistrement national :

18 57566

⑤① Int Cl⁸ : **C 07 D 233/58 (2018.01)**

①②

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE SELS D'IMIDAZOLIUM DISSYMETRIQUES.

②② Date de dépôt : 21.08.18.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 28.02.20 Bulletin 20/09.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 04.12.20 Bulletin 20/49.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *DEMETA* — FR.

⑦② Inventeur(s) : *QUEVAL PIERRE.*

⑦③ Titulaire(s) : *DEMETA.*

⑦④ Mandataire(s) : *BECKER & ASSOCIES.*

FR 3 085 162 - B1



PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE SELS D'IMIDAZOLIUM DISSYMÉTRIQUES

OBJET DE L'INVENTION

La présente invention vise un procédé de préparation de sels d'imidazolium dissymétriques.

5

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Les diaminocarbènes N-hétérocycliques ou NHC (en anglais *N-Heterocyclic Carbene*) sont des ligands largement utilisés en catalyse organométallique, dans la mesure où ils permettent de stabiliser sur le plan cinétique des complexes de métaux de transition très réactifs et de leur conférer une activité catalytique élevée. Les complexes métalliques diaminocarbéniques ont permis non seulement d'augmenter le rendement de certaines réactions chimiques, mais aussi de réaliser des réactions chimiques jusqu'alors inexistantes. C'est certainement en métathèse des oléfines que les métaux portant des ligands de type NHC ont le plus apporté en termes d'amélioration dans les rendements de réaction, tout en permettant de réduire significativement la charge catalytique nécessaire et suffisante pour catalyser la réaction.

10
15

Parmi la diversité de ligands de type NHC décrits dans la littérature, les NHC dissymétriques se sont avérés présenter des avantages, en termes de réactivité et de sélectivité, par rapport aux NHC symétriques.

20

Toutefois, pour synthétiser un ligand diaminocarbénique imidazoline-2-ylidene 1,3-disubstitué dissymétrique, il est crucial de générer d'abord un sel d'imidazolium précurseur. Cette synthèse est complexe et demande soit un nombre très élevé d'opérations chimiques, soit un choix préalable limité des groupements carbonés substituants (Organ et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2768-2813 ; César et al., *Chem. Rev.* 2011, 111, 2701-2733).

25

Un procédé de synthèse de sels d'imidazolium et de préparation de complexes métalliques par réaction de ces derniers avec des complexes de ruthénium précurseurs a été proposé dans les documents WO 2014/091156 et WO 2014/091157. Précisément, les sels d'imidazolium sont préparés par mise en contact d'une aniline avec une cycloalkylamine en présence d'un acide de Brønsted tel que l'acide acétique, puis ajout de ce mélange à une solution renfermant un composé dicarboxylé, à une température de 80°C, pour obtenir un sel d'imidazolium hydrosoluble qui est ensuite transformé en sel hydrophobe par ajout d'un sel inorganique, notamment un sel de tétrafluoroborate, et d'un solvant tel que le dichlorométhane. Le sel obtenu

30

est récupéré par extraction à l'aide d'eau / solvant organique, puis le solvant organique est évaporé avant de faire précipiter le sel d'imidazolium à l'aide d'un solvant organique polaire. Bien que ce procédé permette d'obtenir à l'échelle industrielle des sels d'imidazolium précurseurs de complexes métalliques très réactifs, sélectifs et stables, il met en œuvre des solvants organiques dont on cherche à limiter l'usage pour des questions environnementales et nécessite de ce fait des étapes de traitement de déchets qui grèvent le coût du procédé.

Un autre procédé conduisant à la formation d'un sel de tétrafluoroborate d'imidazolium éventuellement dissymétrique est décrit dans le brevet US-7,109,348. Ce procédé, en deux étapes également, consiste à faire d'abord réagir une aniline ou une alkylamine avec un composé dicarboxylé, puis à isoler le produit obtenu avant de le faire réagir avec du paraformaldéhyde en présence d'acide tétrafluoroborique dans un solvant organique tel que le dioxane. Ce procédé présente les mêmes inconvénients que celui décrit dans les documents WO 2014/091156 et WO 2014/091157.

Un procédé similaire, utilisant l'acide chlorhydrique ou sulfurique comme acide de Brønsted et le toluène comme solvant organique, a été décrit dans la demande WO 91/14678. Ce procédé, qui n'utilise pas de sel inorganique, conduit à un sel d'imidazolium hydrosoluble qui doit être séparé du solvant organique par distillation azéotropique. Outre la complexité de cette étape supplémentaire, ce procédé n'est pas adapté à la synthèse de sels d'imidazolium dissymétriques comprenant un substituant aryle et un substituant cycloalkyle. La synthèse de ces sels est en effet compliquée par les différences de réactivité des deux amines utilisées, qui peuvent affecter négativement la sélectivité de la réaction. On obtient ainsi en général un mélange de sels symétriques portant des substituants arylamino, de sels symétriques portant des substituants cycloalkylamino et de sels dissymétriques.

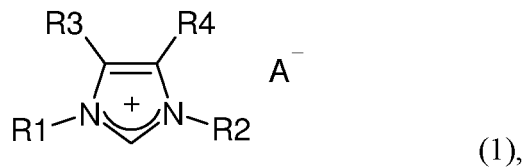
Un autre procédé de synthèse de sels d'imidazolium hydrosolubles est décrit dans le document WO 2009/074535. Il se différencie de celui décrit dans WO 91/14678 par le fait qu'il utilise l'acide acétique. La réaction est effectuée en milieu aqueux, ce qui complique la purification du sel d'imidazolium obtenu et affecte par conséquent le rendement de la réaction.

Il serait ainsi utile de disposer d'un procédé permettant de préparer des sels d'imidazolium dissymétriques en une seule étape, en l'absence de solvant organique, et de pouvoir récupérer facilement ces sels.

Un procédé de synthèse de sels d'imidazolium hydrophobes en milieu aqueux est décrit dans le document WO 02/94883. Il consiste à faire réagir une ou plusieurs alkylamine(s) avec du formaldéhyde et du glyoxal, en présence d'un acide halogéné tel que HPF₆. Cette solution permet de séparer plus facilement le sel d'imidazolium du milieu réactionnel. Toutefois, ce procédé ne permet pas d'obtenir un sel d'imidazolium dissymétrique avec une sélectivité satisfaisante.

RESUME DE L'INVENTION

L'invention a ainsi pour objet un procédé de préparation d'un sel d'imidazolium dissymétrique de formule (1) :



dans laquelle :

R1 représente un groupe aryle éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi : les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, alkyle, hétéroalkyle ou alkylammonium et les groupes aryle non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyle,

R2 est un groupement cycloalkyle,

R3 et R4 désignent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle, et

A⁻ est un anion tétrafluoroborate,

comprenant la mise en contact d'une arylamine de formule R1-NH₂ avec un composé dicarboxylé de formule R3-CO-CO-R4, du formaldéhyde, une cycloalkylamine R2-NH₂ et de l'acide tétrafluoroborique, en l'absence de solvant organique.

DESCRIPTION DETAILLEE

Définitions

Par "aryle", on entend un groupe carbocyclique de 6 à 20 chaînons, mono- ou polycyclique, renfermant des doubles liaisons conjuguées. Des exemples de groupements aryle sont le phényle et le naphthyle.

Par "cycloalkyle", on entend un groupement hydrocarboné aliphatique cyclique, qui peut être monocyclique ou polycyclique. Lorsque le groupe est polycyclique, c'est-à-dire qu'il comprend

plus d'un noyau cyclique, les noyaux cycliques peuvent avantageusement être condensés deux à deux ou rattachés deux à deux par des liaisons. Le groupement cycloalkyle est de préférence un groupe hydrocarboné monocyclique ayant un nombre d'atomes de carbone supérieur à 2, de préférence de 3 à 24, de manière plus préférée de 4 à 12, ou un groupe polycyclique (bi- ou tricyclique) ayant un nombre d'atomes de carbone supérieur à 4, de préférence de 6 à 18, tel que par exemple les groupes norbornyle ou isopinocamphéyle.

Par "alkyle", on entend un groupe hydrocarboné aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone. Des exemples de groupements alkyle sont notamment les groupements méthyle, éthyle, isobutyle, octyle ou dodécyle.

Par groupement "hétéroalkyle", on entend une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 15 atomes de carbone interrompue par un ou plusieurs hétéroatomes tels que N, S ou O. Le groupement hétéroalkyle peut en particulier être choisi parmi les groupes polyalkylèneoxy, les groupes alcoxy et les groupes alkylamino.

Par "halogène", on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Par "solvant organique", on entend un solvant autre que l'eau, polaire ou apolaire, et en particulier le toluène ou le dichlorométhane.

Par "formaldéhyde", on entend le formaldéhyde sous quelque forme que ce soit, en solution aqueuse ou sous forme solide (paraformaldéhyde).

En outre, dans le contexte de cette description, l'expression "compris entre" doit être entendue comme incluant les bornes citées.

Le procédé selon l'invention comprend une étape de mise en contact d'une arylamine avec un composé dicarboxylé, du formaldéhyde et une cycloalkylamine, en présence d'acide tétrafluoroborique.

L'arylamine a pour formule R_1-NH_2 où R_1 est un groupe aryle qui peut éventuellement être substitué par au moins un substituant choisi parmi : les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, alkyle, hétéroalkyle ou alkylammonium et les groupes aryle non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyle. On préfère que R_1 soit un groupe phényle substitué par au moins un groupement choisi parmi les atomes d'halogène, et en particulier le chlore ou le fluor ; et les groupes hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, alkyle, en

particulier méthyle ou isopropyle, et alkoxy. Plus préférentiellement, R1 est le 2,4,6-triméthylphényle, encore désigné par "mésityle".

De son côté, la cycloalkylamine utilisée selon l'invention a pour formule R2-NH₂ où R2 est un
5 groupe cycloalkyle. R2 est de préférence choisi dans le groupe constitué du cyclopropyle, du cyclobutyle, du cyclopentyle, du cyclohexyle, du cycloheptyle, du cyclooctyle, du cyclodécyle, du cyclododécyle et du cyclopentadécyle. Plus préférentiellement, R2 est le cyclohexyle.

Le composé dicarboxylé mis à réagir avec les amines ci-dessus a pour formule R3-CO-CO-R4
10 où R3 et R4 désignent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle, notamment phényle. De préférence, R3 et R4 sont chacun un atome d'hydrogène, de sorte que le composé dicarboxylé est le glyoxal.

Les réactifs ci-dessus sont mis en contact en présence d'acide tétrafluoroborique (HBF₄). On
15 obtient ainsi un sel d'imidazolium sous forme de tétrafluoroborate.

Les réactifs précités peuvent être mis en contact dans un ordre quelconque. Par exemple, l'arylamine, l'acide et le composé dicarboxylé peuvent être successivement ajoutés à un mélange de la cycloalkylamine avec le formaldéhyde. On préfère toutefois que la cycloalkylamine soit
20 introduite sous forme de pré-mélange avec l'acide, les autres réactifs pouvant être combinés les uns aux autres dans un ordre quelconque. Ce pré-mélange est avantageusement effectué à une température de 0 à 30°C, de préférence de 0 à 10°C. Dans une forme d'exécution de l'invention, l'arylamine peut être d'abord combinée au composé dicarboxylé et au formaldéhyde, puis le pré-mélange de cycloalkylamine et d'acide peut être ajouté à la combinaison précitée. Dans une
25 autre forme d'exécution, l'arylamine, le formaldéhyde et le composé dicarboxylé peuvent être successivement ajouté au pré-mélange de la cycloalkylamine avec l'acide.

Ces réactifs peuvent être mis en œuvre dans des proportions variables. Avantagement, pour 1 équivalent molaire de cycloalkylamine, les quantités suivantes des autres réactifs peuvent être
30 mises en œuvre :

- arylamine : de 0,8 à 1,2 équivalent molaire, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire ;
et/ou
- composé dicarboxylé : de 0,8 à 3,0 équivalents molaires, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire ; et/ou

- acide tétrafluoroborique : de 0,8 à 1,4 équivalent molaire, de préférence de 1,0 à 1,3, plus préférentiellement, de 1,1 à 1,2 équivalent molaire et, mieux, 1,2 équivalent molaire ; et/ou
- formaldéhyde : de 0,8 à 3,0 équivalents molaires, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire.

5

Avantageusement, toutes les conditions ci-dessus sont satisfaites.

Le formaldéhyde, le composé dicarboxylé et l'acide sont typiquement mis en œuvre sous forme de solutions aqueuses, contenant de 35 à 50% en poids de matière active. Le milieu réactionnel
10 contient donc généralement de 40 à 45% en poids d'eau. Dans une forme d'exécution préférée de l'invention, il ne contient pas d'autre solvant. On préfère par ailleurs qu'il ne renferme pas d'autre constituant que l'arylamine, la cycloalkylamine, le formaldéhyde, le composé dicarboxylé et l'acide tétrafluoroborique, en particulier qu'il ne contienne pas d'autre acide, tel qu'un acide de Brønsted ou de Lewis, en particulier l'acide acétique.

15

La mise en contact des constituants précités peut se faire à une température comprise entre 20°C et 100°C, de préférence de 70 à 90°C, pendant une durée de 1 minute à 24 heures, de préférence de 5 à 30 minutes, plus préférentiellement de 10 à 20 minutes. Dans cette plage de températures, la sélectivité et la conversion ne sont pas significativement modifiées. Les températures les plus
20 élevées permettent toutefois de raccourcir la durée de la réaction. Dans une forme d'exécution préférée de l'invention, les réactifs sont d'abord mélangés à une température de 0 à 30°C, puis le mélange est porté à la température de réaction.

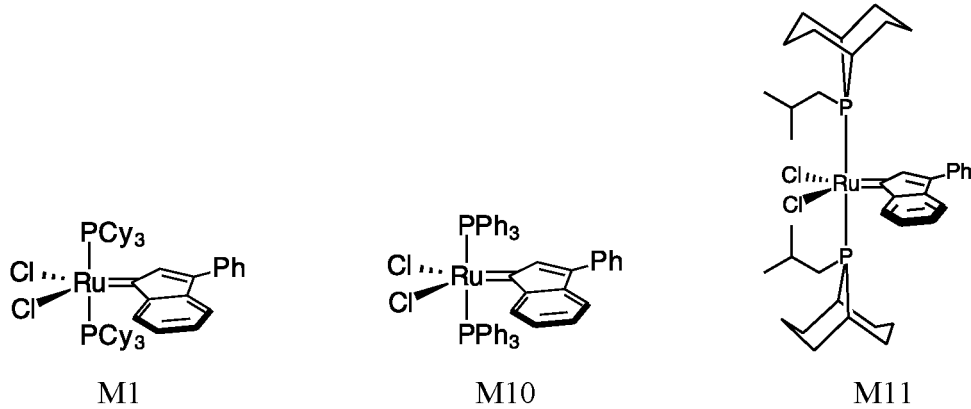
Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est généralement refroidi et est constitué
25 d'une phase aqueuse et d'une phase organique. La phase aqueuse peut alors être facilement séparée de la phase organique contenant le sel d'imidazolium recherché, par exemple par décantation ou centrifugation. La phase organique peut ensuite être purifiée, si nécessaire, par extraction à l'aide d'un solvant organique polaire, éventuellement après avoir été séchée. Ce solvant organique polaire permet de faire précipiter le sel d'imidazolium recherché. De manière
30 générale, on peut utiliser l'acétate d'éthyle ou le diéthyléther. De préférence, on utilise l'acétate d'éthyle.

Le sel d'imidazolium dissymétrique obtenu selon l'invention peut être utilisé dans la synthèse de catalyseurs de métathèse sous forme de complexes de ruthénium alkylidène. Ces catalyseurs

peuvent notamment être préparés suivant le procédé décrit dans la demande de brevet WO2014/091157, à partir du sel d'imidazolium décrit ci-dessus et d'un complexe de ruthénium précurseur. Le cation du sel d'imidazolium dissymétrique forme alors le ligand diaminocarbène N-hétérocyclique (NHC), d'un complexe métallique diaminocarbénique.

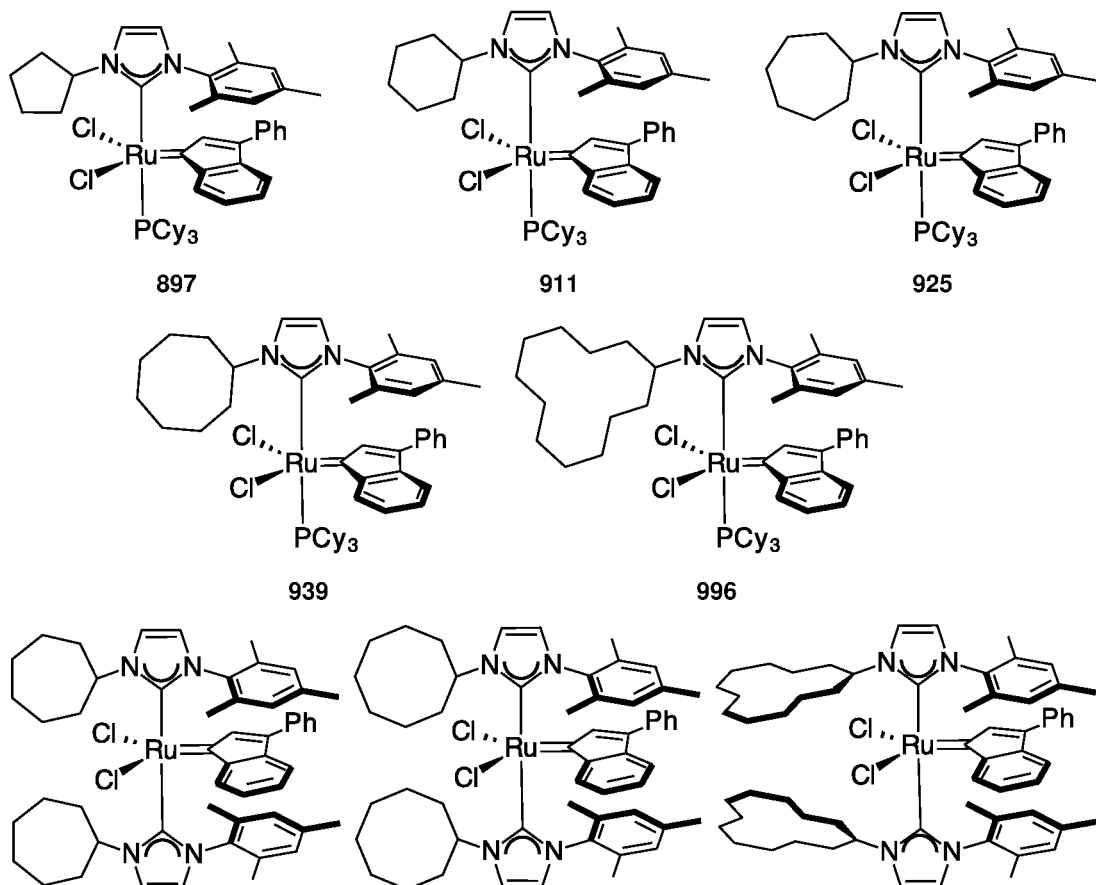
5

Des exemples de tels complexes de ruthénium précurseurs sont les complexes M1, M10 ou M11 représentés ci-dessous, disponibles auprès de la société UMICORE :



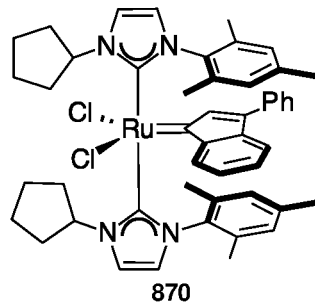
10

Il est ainsi possible d'obtenir des complexes de ruthénium tels que ceux illustrés ci-dessous :

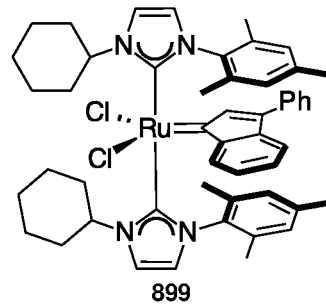


15

927

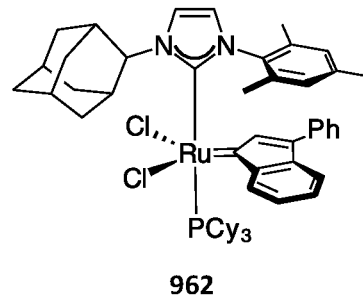
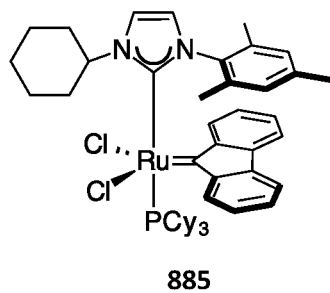
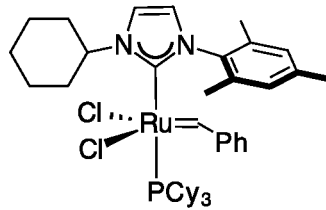


955



1067

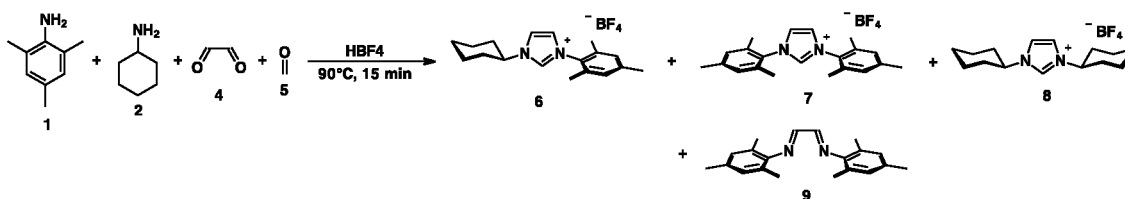
5



- 10 Ces complexes constituent des catalyseurs utiles en particulier dans la métathèse croisée d'oléfines, la métathèse cyclisante d'oléfines, l'homométathèse d'oléfines terminales et la polymérisation par métathèse avec ouverture de cycle (ou ROMP pour "Ring-Opening Polymerization Metathesis").
- 15 En variante, les sels d'imidazolium obtenus selon l'invention peuvent être utilisés comme agents anti-microbiens, anti-fongiques, anti-oxydants, anti-tumoraux ou anti-fibrotiques ; dans la fabrications de complexes métalliques à visée anti-microbienne ou anti-fongique, avec des métaux tels que l'argent, l'or, le ruthénium ou le rhodium ; dans la fabrication de complexes métalliques à visée anti-tumorale, avec des métaux tels que l'argent, l'or, le ruthénium, le platine ou le palladium ; ou dans la fabrication de vecteurs biologiques.
- 20

EXEMPLES

L'invention sera mieux comprise à la lumière des exemples suivants, qui sont donnés à titre purement illustratif et n'ont pas pour but de limiter la portée de l'invention, définie par les revendications annexées.

Exemple 1 : Préparation de sels d'imidazolium selon l'invention

10

De la cyclohexylamine **2** (1,13 mL, 10 mmol) est introduite dans un ballon et est refroidie à l'aide d'un bain de glace. De l'acide tétrafluoroborique (1,57 mL, 12 mmol) est ajouté lentement sous agitation puis le bain de glace est retiré. De la 2,4,6-triméthylaniline **1** (1,41 mL, 10 mmol), du formaldéhyde **5** (0,74 mL, 10 mmol) et du glyoxal **4** (1,14 mL, 10 mmol) sont successivement ajoutés sous agitation puis le mélange est porté à 90°C pendant 15 min. Le mélange est refroidi à la température ambiante et la sélectivité mesurée par intégration des signaux observés en RMN-¹H dans le CDCl₃. On obtient une sélectivité de 84% en **6**, 6% en **8** et 10% en **7**. La phase aqueuse est éliminée par décantation puis le produit brut est séché sous vide. De l'acétate d'éthyle est ajouté (20 mL) et le mélange est trituré jusqu'à la formation d'un précipité. Le solide est filtré, lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 mL) puis séché sous vide. Le sel IMesC6.HBF₄ (**6**) est obtenu sous la forme d'un solide blanc pâle (962 mg, 27%).

20

RMN¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 8,88-8,85 (m, 1H) ; 7,73-7,69 (m, 1H) ; 7,24-7,22 (m, 1H) ; 6,98 (s, 2H) ; 4,67-4,54 (m, 1H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,29-2,19 (m, 2H) ; 2,01 (s, 6H) ; 1,96-1,85 (m, 2H) ; 1,79-1,62 (m, 3H) ; 1,55-1,44 (m, 2H) ; 1,37-1,19 (m, 1H).

25

Le produit obtenu présente une solubilité dans l'eau de 4 g/L.

Exemple 2 : Influence de l'ordre d'introduction des réactifs sur la sélectivité

Le procédé de l'exemple 1 a été reproduit, excepté que les réactifs ont été introduits dans des ordres différents. Le tableau 1 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque condition opératoire.

Entrée	Conditions réactionnelles	Sélectivité (mol%) ^a			
		6	7	8	9
1	1+4+5 puis ajout de (2 +HBF ₄)	84	8	8	0
2	2+5 puis ajout successif de 1 , HBF ₄ , 4	72	23	2	3
3	2 +HBF ₄ puis ajout successif de 1 , 5 , 4	84	6	10	0

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 1

10 Il apparaît de ce tableau que la sélectivité est améliorée lorsque la cycloalkylamine est introduite sous forme de pré-mélange avec l'acide tétrafluoroborique.

Exemple 3 : Influence de la quantité d'acide sur la sélectivité

15 Le procédé de l'exemple 1 a été reproduit en faisant varier la quantité de HBF₄ mise en œuvre. Le tableau 2 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque quantité d'acide testée.

HBF ₄ (équiv.)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
1,0	72	23	4	1
1,1	80	14	6	0
1,2	84	6	10	0
1,3	72	6	22	0

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 2

20 Comme il ressort de ce tableau, la quantité optimale de HBF₄ est de 1,1 à 1,2 équivalent pour 1 équivalent d'arylamine.

Exemple 4 : Influence de la quantité d'arylamine sur la sélectivité

Le procédé de l'exemple 1 a été reproduit en faisant varier la quantité d'arylamine mise en œuvre. Le tableau 3 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque quantité d'arylamine testée.

MesNH ₂ (equiv.)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
1,0	84	6	10	0
1,1	83	8	9	0
1,2	83	9	7	1

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 3

10 Il ressort de ce tableau que la quantité d'arylamine n'influe pas significativement sur la sélectivité de la réaction, lorsqu'elle est comprise entre 1,0 et 1,2 équivalent.

Exemple 5 : Influence de la température sur la sélectivité

15 Le procédé de l'exemple 1 a été reproduit en faisant varier la température de réaction et pour un temps de réaction de 16 h. Le tableau 4 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque température testée.

Température (°C)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
20	82	9	4	5
40	83	8	9	0
60	84	9	7	0
90 ^b	84	6	10	0

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

^bla réaction est terminée en 15 min

Tableau 4

Il ressort de ce tableau que la température n'influe pas significativement sur la sélectivité de la réaction, lorsqu'elle est comprise entre 20°C et 90°C.

Exemple 6 (comparatif) : Influence de la nature de l'acide sur la sélectivité

5

Exemple 6-1 : Acide chlorhydrique

Le procédé de l'exemple 3 a été reproduit en remplaçant l'acide tétrafluoroborique par de l'acide chlorhydrique en différentes quantités. Le tableau 5 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque quantité d'acide chlorhydrique testée.

10

HCl (équiv.)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
1,0	55	8	34	3
1,1	70	16	12	2
1,2	69	13	18	0
1,5	38	5	57	0
2,0	16	2	80	2

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 5

15

Cet essai démontre que la sélectivité est au maximum de 70%, quelle que soit la quantité d'acide testée. En outre, si l'on compare ces résultats avec ceux donnés à l'exemple 3, il apparaît que pour une même quantité d'acide testée, la sélectivité obtenue en utilisant l'acide tétrafluoroborique est toujours nettement supérieure à celle obtenue en utilisant l'acide chlorhydrique.

Exemple 6-2 : Acide bromhydrique

20

Le procédé de l'exemple 3 a été reproduit en remplaçant l'acide tétrafluoroborique par de l'acide bromhydrique en différentes quantités. Le tableau 6 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque quantité d'acide bromhydrique testée.

HBr (équiv.)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
1,0	65	22	13	0
1,1	66	18	16	0
1,2	68	11	21	0
1,3	63	9	29	0
1,5	49	4	47	0
2,0	24	2	74	0

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 6

Cet essai démontre que la sélectivité est au maximum de 68%, quelle que soit la quantité d'acide testée. En outre, si l'on compare ces résultats avec ceux donnés à l'exemple 3, il apparaît que pour une même quantité d'acide testée, la sélectivité obtenue en utilisant l'acide tétrafluoroborique est toujours nettement supérieure à celle obtenue en utilisant l'acide bromhydrique.

Exemple 6-3 : Acide hexafluorophosphorique

10

Le procédé de l'exemple 3 a été reproduit en remplaçant l'acide tétrafluoroborique par de l'acide hexafluorophosphorique en différentes quantités. Le tableau 7 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque quantité d'acide hexafluorophosphorique testée.

HPF ₆ (équiv.)	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
1,0	32	18	50	0
1,1	25	14	61	0
1,2	24	9	67	0
1,3	31	7	62	0

^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 7

15

Cet essai démontre que la sélectivité est au maximum de 32%, quelle que soit la quantité d'acide testée. En outre, si l'on compare ces résultats avec ceux donnés à l'exemple 3, il apparaît que pour une même quantité d'acide testée, la sélectivité obtenue en utilisant l'acide tétrafluoroborique est toujours nettement supérieure à celle obtenue en utilisant l'acide hexafluorophosphorique.

Exemple 7 : Extension à d'autres cycloalkylamines

Le procédé de l'exemple 1 a été reproduit en remplaçant la cyclohexylamine par des cycloalkylamines de différentes tailles de cycle. Le tableau 8 ci-dessous rassemble les données de sélectivité obtenues pour chaque cycloalkylamine testée.

Cycloalkylamine	Sélectivité (mol%) ^a			
	6	7	8	9
cyclopentylamine	71	15	14	0
cycloheptylamine	81	9	10	0
cyclooctylamine	82	8	10	0
cyclododecylamine	77	10	13	0

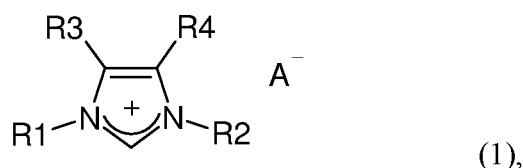
^adéterminé par intégration des signaux observés par RMN-¹H

Tableau 8

Cet essai démontre que la sélectivité est toujours supérieure à 70%, quelle que soit la cycloalkylamine testée.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un sel d'imidazolium dissymétrique de formule (1) :



5 dans laquelle :

R1 représente un groupe aryle éventuellement substitué par au moins un substituant choisi parmi : les atomes d'halogène, les groupes hydroxyle, trifluorométhyle, nitro, alkyle, hétéroalkyle ou alkylammonium et les groupes aryle non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyle,

10 R2 est un groupement cycloalkyle,

R3 et R4 désignent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou aryle, et

A⁻ est un anion tétrafluoroborate,

15 comprenant la mise en contact d'une arylamine de formule R1-NH₂ avec un composé dicarbonylé de formule R3-CO-CO-R4, du formaldéhyde, une cycloalkylamine R2-NH₂ et de l'acide tétrafluoroborique, en l'absence de solvant organique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R1 est le 2,4,6-triméthylphényle.

20 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R2 est choisi dans le groupe constitué du cyclopropyle, du cyclobutyle, du cyclopentyle, du cyclohexyle, du cycloheptyle, du cyclooctyle, du cyclodécyle, du cyclododécyle et du cyclopentadécyle, plus préférentiellement, R2 est le cyclohexyle.

25 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R3 et R4 sont chacun un atome d'hydrogène.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la cycloalkylamine soit introduite sous forme de pré-mélange avec l'acide tétrafluoroborique.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que, pour 1 équivalent molaire de cycloalkylamine, les quantités suivantes des autres réactifs sont mises en œuvre :

- arylamine : de 0,8 à 1,2 équivalent molaire, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire ;

5 et/ou

- composé dicarboxylé : de 0,8 à 3 équivalents molaires, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire ; et/ou

- acide tétrafluoroborique : de 0,8 à 1,4 équivalent molaire, de préférence de 1,0 à 1,3, plus préférentiellement, de 1,1 à 1,2 équivalent molaire et, mieux, 1,2 équivalent molaire ; et/ou

10 - formaldéhyde : de 0,8 à 3 équivalents molaires, de préférence de 1,0 à 1,1 équivalent molaire.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la mise en contact est effectuée à une température comprise entre 20 et 100°C, de préférence de 70 à 90°C, pendant une durée de 1 minute à 24 heures de préférence de 5 à 30 minutes, plus
15 préférentiellement de 10 à 20 minutes.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le mélange réactionnel ne contient pas d'autre acide, tel qu'un acide de Brønsted ou de Lewis, en particulier l'acide acétique.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

WO 2014/091156 A1 (ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE RENNES [FR] ET AL.) 19 juin 2014 (2014-06-19)

PIERRE QUEVAL ET AL: "Multicomponent Synthesis of Unsymmetrical Unsaturated N-Heterocyclic Carbene Precursors and Their Related Transition-Metal Complexes", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 52, no. 52, 23 décembre 2013 (2013-12-23), pages 14103-14107, XP055578590, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201308873

ROBERT TARRIEU ET AL: "Readily Accessible Unsymmetrical Unsaturated 2,6-Diisopropylphenyl N-Heterocyclic Carbene Ligands. Applications in Enantioselective Catalysis", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 82, no. 4, 2 février 2017 (2017-02-02), pages 1880-1887, XP055578616, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/acs.joc.6b02888

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT