

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 538 380

②1 N° d'enregistrement national :

82 21887

⑤1 Int Cl³ : C 07 C 21/24, 17/32, 43/225, 149/34.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 28 décembre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 26 du 29 juin 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE-POULENC SPECIALITES CHIMI-
QUES. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Michel Desbois.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Magali Le Pennec.

⑤4 Procédé de préparation de composés benzéniques trifluorométhyles.

⑤7 La présente invention concerne un procédé de prépa-
ration de composés benzéniques trifluorométhyles directement
sur le noyau aromatique par réaction sur un dérivé benzénique
de tétrahalogénure de carbone, d'acide fluorhydrique et d'un
catalyseur de Lewis. Cette réaction concerne les dérivés ben-
zéniques di ou trihalogénés ainsi que les composés benzéni-
ques où les halogènes peuvent être remplacés en totalité ou
en partie par des groupes perhalogénoalcoxy ou perhalogéno-
thioalkyl. Le catalyseur de Lewis de la présente réaction est du
trifluorure de bore utilisé à une pression absolue d'au moins
1 bar.

FR 2 538 380 - A1

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES BENZENIQUES TRIFLUOROMETHYLES

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés benzéniques trifluorométhylés. Elle concerne plus particulièrement un procédé de trifluorométhylation de dérivés benzéniques désactivés.

On connaît dans l'art antérieur le brevet européen n° 08453 qui concerne la préparation de tels dérivés par réaction sur un dérivé aromatique du tétrachlorure de carbone et d'acide fluorhydrique anhydre, à une température comprise entre 50 et 140°C.

Ce procédé appliqué à des produits désactivés du type dichloro ou trichlorobenzène, donne un taux de transformation et/ou un rendement nul ou extrêmement faible même à des températures élevées ou pour des durées de réaction prolongées.

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4207266 est décrit un procédé de préparation de dérivés trifluorométhylés aromatiques selon lequel on fait réagir un composé aromatique de préférence désactivé, avec un tétrahalogénure de carbone et de l'hydrogène fluoré en présence d'un catalyseur constitué d'acide de Lewis ou de Bronsted fort.

Ces acides forts sont choisis parmi les fluorures et chlorures des éléments des groupes 4B à 6B et 3A à 5A de la classification périodique.

Parmi ces acides sont choisis tout particulièrement le trichlorure d'antimoine, le trifluorure d'antimoine, le pentachlorure d'antimoine, le pentafluorure d'antimoine, le tétrachlorure de titane, le tétrafluorure de titane, le pentachlorure de niobium, le pentafluorure de niobium, le pentafluorure de tantale.

Les rendements molaires de réaction en dérivés trifluorométhylés sont très faibles et atteignent au maximum 32 % dans l'exemple 3 où l'on met en présence le dichlorobenzène et un catalyseur à base de tétrachlorure de titane.

Ces rendements extrêmement faibles sont dus à la présence d'une grande quantité de benzophénones résultant d'une réaction secondaire parasitaire entre le produit formé c'est-à-dire le dichlorotrifluorométhylbenzène et le produit initial c'est-à-dire le dichlorobenzène.

Il ressort bien de l'art antérieur qu'il existe un besoin actuel de réaliser une réaction de trifluorométhylation notamment sur des dérivés di ou trihalogénoaromatiques, avec des rendements, des températures et des durées de réaction compatibles avec une exploitation industrielle.

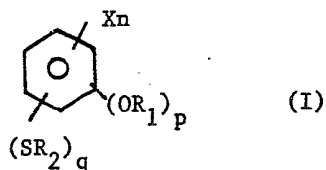
La présente demande a pour but de révéler le moyen d'atteindre ces objectifs.

L'invention concerne un procédé de préparation de composés benzéniques trifluorométhylés directement sur le noyau par réaction sur un dérivé benzénique, de tétrahalogénure de carbone et d'acide fluorhydrique en présence d'un catalyseur acide de Lewis, caractérisé en ce que le dérivé benzénique est un di ou trihalogéno-benzène, les halogènes pouvant être remplacés en totalité ou en partie par des groupes perhalogénoalcoxy ou perhalogénoalkylthio et l'acide de Lewis est du trifluorure de bore utilisé à une pression absolue d'au moins 1 bar.

Il est connu de l'homme de l'art que les groupes halogénoalcoxy ou halogénoalkylthio ont une force électroattractrice de la même nature et à peu près de la même intensité que les halogènes.

Ainsi peuvent être considérés comme équivalents au sens de la présente invention tous les substituants qui ont une force électroattractrice ayant les mêmes caractéristiques que celle des halogènes.

Selon un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, le dérivé benzénique répond à la formule :



où : - X est un halogène

- R_1 et R_2 sont des groupes perhalogénoalkyle, R_1 et R_2 étant identiques ou différents et ayant chacun de 1 à 3 atomes de carbone

- n, p et q sont compris chacun entre 0 et 3

- et la somme $n + p + q$ est égale à 2 ou 3

L'intérêt du procédé est tout particulièrement marqué, car les composés qu'il permet alors d'obtenir sont très utiles au plan

industriel, quand on met en oeuvre :

- un composé de formule (I) dans laquelle $p = 0$
- ou un composé de formule (I) dans laquelle $q = 0$

Cet intérêt est encore plus marqué quand dans la formule (I) $p = 0$ et $q = 0$ car les composés trifluorométhylé di ou trihalogénés sont particulièrement recherchés au plan industriel.

L'invention a consisté à trouver de façon surprenante que le trifluorure de bore, non spécifiquement décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 207 266, donnait sur les dérivés benzéniques désactivés de la présente invention une réaction avec des rendements inattendus en produit recherché et peu de produits indésirables tels que les benzophénones.

Le trifluorure de bore présente en outre de grands avantages par rapport aux catalyseurs utilisés dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 207 266. C'est un produit industriel, donc disponible sur le marché, et il se présente sous une forme gazeuse ce qui permet de le récupérer facilement et de le recycler en fin de réaction.

Les catalyseurs utilisés dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 207 266 tels que le pentachlorure d'antimoine sont solides. De ce fait, ils ne sont récupérables et recyclables sans opération accessoire que lorsque les produits issus de la réaction sont gazeux ce qui n'est pas le cas dans la présente invention.

L'emploi de trifluorure de bore comme catalyseur est déjà connu dans l'art antérieur dans une réaction de O-trifluorométhylation d'un paranitrophénol. (Brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 157 344 exemple 19). Cette trifluorométhylation est réalisée directement sur l'oxygène du phénol alors que le problème ici envisagé est une trifluorométhylation sur le carbone du cycle benzénique. Il est bien connu par l'homme du métier que la réaction de substitution électrophile sur l'oxygène d'un phénol ou d'un dérivé phénolique est beaucoup plus facile à réaliser que la substitution électrophile sur le carbone du cycle benzénique, car elle ne dépend que très peu de la désactivation du noyau.

On peut citer comme exemples de produits pouvant être mis en oeuvre selon la présente invention : les dichlorobenzènes, les dibromobenzènes, les difluorobenzènes, les diiodobenzènes, les trichlorobenzènes, les tribromobenzènes, les trifluorobenzènes, les

triiodobenzènes, les dichlorofluorobenzènes, les difluorochlorobenzènes, les dibromofluorobenzènes, les chlorofluorobromobenzènes, les chlorofluorobenzènes, les bromofluorobenzènes, les chlorobromobenzènes, les chlorotrifluorométhoxybenzènes, les bis-trifluorométhoxybenzènes, les fluorotrichlorométhoxybenzènes, les chlorotrifluorométhylthiobenzènes, les fluorotribromométhylthiobenzènes, les dichlorotrifluorométhoxybenzènes, les chlorofluorotrifluorométhylthiobenzènes.

Le tétrahalogénure de carbone mis en oeuvre peut contenir notamment des halogènes choisis parmi le fluor, le chlore ou le brome.

On peut citer comme exemples de tétrahalogénure de carbone pouvant être mis en oeuvre selon la présente invention : CCl_4 , CBr_4 , CBrCl_3 , CFCl_3 , CF_3Cl .

L'halogénure préféré selon la présente invention est le tétrachlorure de carbone du fait de sa disponibilité sur le marché et de son coût nettement inférieur à celui des autres halogénures.

D'autre part, à la température de la réaction, il est liquide et sert de solvant au même titre que l'acide fluorhydrique ce qui n'est pas le cas de tous les autres halogénures.

L'acide fluorhydrique mis en oeuvre est de préférence anhydre.

La mise en oeuvre d'acide fluorhydrique aqueux entraînerait une consommation inutile de trifluorure de bore sous forme HF , BF_3 , H_2O (H_3O^+ BF_4^-).

D'autre part, la présence d'eau peut provoquer l'hydrolyse au moins partielle du groupe trifluorométhyle en groupe carboxylique ce qui entraînera une perte de rendement en produit désiré.

Des quantités stoechiométriques d'une mole de tétrahalogénure de carbone et de trois moles d'acide fluorhydrique sont nécessaires pour que la réaction ait lieu.

Toutefois, il est, d'une manière générale, préférable d'utiliser des quantités de tétrahalogénure de carbone et d'acide fluorhydrique nettement supérieures. Ainsi, il est particulièrement intéressant de les utiliser tous les deux comme solvants de la réaction.

Du point de vue industriel, il est économiquement préférable d'utiliser une quantité d'acide fluorhydrique telle que le rapport

molaire de l'acide fluorhydrique au dérivé benzénique de départ soit compris entre 5 et 100. Encore plus préférentiellement, ce rapport est compris entre 20 et 60.

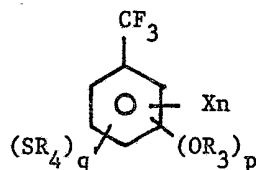
Il est aussi économiquement préférable d'utiliser une quantité de tétrahalogénure de carbone telle que le rapport molaire du tétrahalogénure de carbone au dérivé benzénique de départ soit compris entre 1 et 5 et encore plus préférentiellement entre 1 et 3.

On préfère plus particulièrement utiliser une quantité de trifluorure de bore telle que la pression absolue de BF_3 dans l'enceinte réactionnelle soit comprise entre 2 et 20 bars. Une pression supérieure à 20 bars n'est pas exclue de l'invention mais n'apporte pas d'avantages particuliers.

Le procédé de l'invention est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre 20°C et 150°C .

La durée de la réaction varie avec les matières premières mises en jeu (c'est-à-dire avec la désactivation du noyau aromatique et avec le tétrahalogénure de carbone) ainsi qu'avec la température de la réaction.

Les produits obtenus selon le procédé de l'invention ont pour formule générale :



dans laquelle :

- X, n, p, q ont la signification précédente.
- R_3 et R_4 représentent :
 - . le groupement CF_3 si R_1 et R_2 sont un groupe perhalométhyle
 - . un groupement perhalogénoéthyle ou perhalogénopropyle dont le carbone en α de l'oxygène ou du soufre porte deux atomes de fluor, les autres atomes de carbone portant les mêmes atomes d'halogène que dans R_1 et R_2 .

En effet lors de la réaction qui s'effectue en milieu HF, les groupements tel que OCCl_3 , OCBr_3 , OCF_2Br , OCCl_2F , OCF_2Cl etc... ainsi que leurs équivalents se transforment en OCF_3 et SCF_3 par échange des atomes d'halogène avec des atomes de fluor du milieu.

Par contre quand le radical R_1 ou R_2 contient deux ou trois atomes de carbone, cette réaction d'échange des atomes d'halogène ne se fera que sur le carbone en α de l'hétéroatome, les autres atomes d'halogènes portés par les autres atomes de carbone des groupements R_1 et R_2 ne s'échangeant pas.

Ainsi, lors de la réaction les groupements $OCCl_2 CCl_3$, $OCBr_2 CCl_3$, $OCBrClCCl_3$, $OCCl_2 CCl_2 CCl_3$, $OCBr_2 CCl_2 CCl_3$ ainsi que leurs équivalents se transforment en $OCF_2 CCl_3$, $OCF_2 CCl_2 CCl_3$, $OCF_2 CCl_3$, $OCF_2 CCl_2 CCl_3$, $OCF_2 CCl_2 CCl_3$.

Les atomes d'halogènes fixés directement sur le noyau benzénique ne sont pas échangés dans les conditions de la réaction.

La position du groupement CF_3 obéit aux règles classiques de substitution.

Les dérivés trifluorométhylés obtenus selon la présente invention sont utilisés comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie pharmaceutique et phytosanitaire.

On peut citer comme produits obtenus à l'aide du présent procédé : les dichlorotrifluorométhylbenzènes, les trichlorotrifluorométhylbenzènes, les trifluorotrifluorométhylbenzènes, les bromochlorofluorotrifluorométhylbenzènes, les chlorotrifluorométhoxytrifluorométhylbenzènes, les chlorofluorotrifluorométhylbenzènes, les bromofluorotrifluorométhylbenzènes, les dibromotrifluorométhylbenzènes, les difluorotrifluorométhylbenzènes, les diiodotrifluorométhylbenzènes, les chlorobromotrifluorométhylbenzènes, les bis-trifluorométhoxytrifluorométhylbenzènes, les fluorotrifluorométhoxytrifluorométhylbenzènes, les chlorotrifluorométhylthiotrifluorométhylbenzènes, les fluorotrifluorométhylthiotrifluorométhylbenzènes, les dichlorotrifluorométhoxytrifluorométhylbenzènes, les chlorofluorotrifluorométhylthiotrifluorométhylbenzènes...

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif et ne peuvent être considérés comme une limite du domaine et de l'esprit de l'invention.

Exemple 1

Dans un réacteur inox de 250 ml agité par barreau aimanté et maintenu aux environs de 10°C par un bain d'eau glacée, on introduit 100 g (5 m) de HF anhydre, 14,7 g (0,1 m) d'orthodichlorobenzène et 30,8 g (0,2 m) de tétrachlorure de carbone. Le réacteur est fermé puis on introduit du trifluorure de bore gazeux jusqu'à la pression de 6 bars ce qui correspond à une quantité de 0,15 m dissoute à la température de l'essai. On chauffe à 80° C pendant 3 heures sous bonne agitation.

La pression passe d'environ 16 bars à environ 30 bars. Le réacteur est alors refroidi vers 10°C puis amené à la pression atmosphérique. Le mélange réactionnel ainsi obtenu est coulé sur environ 200 g de glace pilée puis extrait par 3 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène. Cette phase organique est lavée par 3 fois 100 cm³ d'eau, séchée puis évaporée partiellement. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie IR indiquent la présence de 0,063 m du mélange des dichloro-2,3 et dichloro-3,4 trifluorométhylbenzène et de 0,034 m de produits du type benzophénones soit un rendement de 63 % pour un taux de transformation de 100 %.

Exemple 2

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 mais sans introduction de BF₃. On récupère intégralement l'orthodichlorobenzène de départ. Aucune trace de dichloro-2,3 ou dichloro-3,4-trifluorométhylbenzène n'a pu être mise en évidence.

Exemple 3

On opère de la même façon qu'à l'exemple 2 mais en travaillant à 140° C pendant 5 heures. Après traitements et analyses on observe un rendement de 30 % pour un taux de transformation de 33 % (soit un rendement réel d'environ 10 %).

Exemple 4

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

- . p-dichlorobenzène : 14,7 g (0,1 m)
- . tétrachlorure de carbone : 30,8 g (0,2 m)
- . HF : 100 g (5 m)
- . BF₃ : 6 bars à 20° C (0,15 m)
- . température : 80° C

. durée : 3 heures 30

Après traitements et analyses, on observe un rendement de 89 % en dichloro-2,5 trifluorométhylbenzène pour un taux de transformation de 72,4 % (soit un rendement réel d'environ 64 %).

Exemple 5

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

- m-dichlorobenzène : 14,7 g (0,1 m)
- tétrachlorure de carbone : 46,2 g (0,3 m)
- HF : 40 g (2 m)
- BF₃ : 8 bars à 20° C (0,06 m)
- température : 80° C
- durée : 4 heures

Après traitements et analyses, on observe un rendement de 70 % en dichloro-2,4 trifluorométhylbenzène pour un taux de transformation de 100 %.

Exemple 6

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

- trichloro-1,2,4 benzène : 18,2 g (0,1 m)
- tétrachlorure de carbone : 30,8 g (0,2 m)
- HF : 100 g (5 m)
- BF₃ : 6 bars à 20° C (0,14 m)
- température : 100° C
- durée : 6 heures

Après traitement et analyses, on observe un rendement de 95 % en trichloro-2,4,5 trifluorométhylbenzène pour un taux de transformation de 25 %.

Exemple 7

On opère de la même façon qu'à l'exemple 6 mais sans introduction de BF₃ et en travaillant à 140° C. On récupère intégralement le trichloro-1,2,4 benzène de départ. Aucune trace de trichloro, trifluorométhylbenzène n'a pu être mise en évidence.

Exemple 8

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

- p-chlorotrifluorométhoxybenzène : 19,7 g - (0,1 m)

- tétrachlorure de carbone : 61,6 g - (0,4 m)
- HF : 120 g (6 m)
- BF₃ : 7 bars à 20° C (0,2 m)
- température : 80° C
- durée : 18 H 30

Après traitements et analyses, on observe un rendement de 90 % en trifluorométhoxy-2 chloro-5 trifluorométhylbenzène et chloro-2 trifluorométhoxy-5 trifluorométhylbenzène pour un taux de transformation de 69 %.

Exemple 9

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

- m-chlorofluorobenzène : 6,5 g (0,05 m)
- tétrachlorure de carbone : 30,8 g (0,2 m)
- HF : 50 g (2,5 m)
- BF₃ : 6 bars à 20° C (0,075 m)
- température : 86° C
- durée : 4 H 40

Après traitements et analyses, on observe un rendement de 76 % pour un taux de transformation de 100 % en chloro-2 fluoro-4 trifluorométhylbenzène et fluoro-2 chloro-4 trifluorométhylbenzène.

Exemple 10

On opère de la même façon qu'à l'exemple 1 avec les composés et conditions suivants :

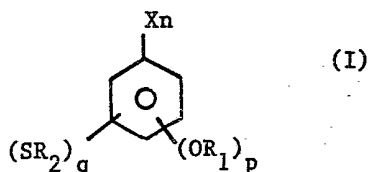
- o-bromofluorobenzène : 17,5 g (0,1 m)
- tétrachlorure de carbone : 46,2 g (0,3 m)
- HF : 60 g (3 m)
- BF₃ : 6 bars à 20° C (0,09 m)
- température : 90° C
- durée : 16 H 30

Après traitements et analyses, on observe un rendement de 75 % pour un taux de transformation de 65 % en bromofluorotrifluorométhylbenzènes.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de composés benzéniques trifluorométhylés directement sur le noyau aromatique par réaction sur un dérivé benzénique de tétrahalogénure de carbone, d'acide fluorhydrique et d'un catalyseur acide de Lewis, caractérisé en ce que le dérivé benzénique est un di ou trihalogénobenzène, les halogènes pouvant être remplacés en totalité ou en partie par des groupes perhalogénoalcoxy ou perhalogénothioalkyle et l'acide de Lewis est du trifluorure de bore utilisé à une pression absolue d'au moins 1 bar.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dérivé benzénique répond à la formule :



où : - X est un halogène

- R_1 et R_2 sont des groupes perhalogénoalkyle, R_1 et R_2 étant identiques ou différents et ayant chacun de 1 à 3 atomes de carbone.

- n, p et q sont compris chacun entre 0 et 3 et la somme $n + p + q$ étant égale à 2 ou 3

3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que dans la formule (I) laquelle $q = 0$.

4. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que dans la formule (I) $p = 0$

5. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que dans la formule (I) $p = 0$ et $q = 0$.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on utilise une quantité de tétrahalogénure de carbone telle que le rapport molaire du tétrahalogénure de carbone au dérivé benzénique est compris entre 1 et 5.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le tétrahalogénure de carbone est CCl_4 .

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'acide fluorhydrique mis en oeuvre est de l'acide fluorhydrique anhydre.

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise une quantité d'acide fluorhydrique telle que le rapport molaire de l'acide fluorhydrique au dérivé benzénique est compris entre 5 et 100.

10. Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on utilise une quantité de trifluorure de bore telle que la pression absolue de BF_3 dans l'enceinte réactionnelle soit comprise entre 2 et 20 bars.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20 et 150.