

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/010111 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 17/16 (2006.01) C07C 19/08 (2006.01)
C07C 45/63 (2006.01) C07C 49/215 (2006.01)
C07C 67/307 (2006.01) C07C 69/65 (2006.01)
C07C 41/22 (2006.01) C07C 22/08 (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01) C07C 69/675 (2006.01)
C07C 17/18 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/001648

(22) Date de dépôt international : 7 juillet 2006 (07.07.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0507651 19 juillet 2005 (19.07.2005) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **RHODIA CHIMIE** [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo, F-92512 Boulogne-billancourt (FR). **CNRS** [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **SAINT-JALMES, Laurent** [FR/FR]; 46, rue Charles de Gaulle, F-69390 Vourles (FR). **UGUEN, Daniel** [FR/FR]; 38, rue Schweighaueuser, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) Mandataires : **DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude** etc.; RHODIA SERVICES, Direction de la Propriété Industrielle, 40 Rue De La Haie Coq, F-93306 Aubervilliers (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

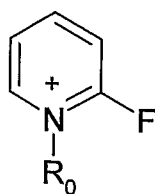
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING MONO- OR DIFLUORINATED HYDROCARBON COMPOUNDS

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE COMPOSES HYDROCARBONES MONO-OU DIFLUORES



(F)

(I)

(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing mono- or difluorinated hydrocarbon compounds. The inventive method for preparing mono- or difluorinated hydrocarbon compounds from an alcohol or a carbonylated compound includes reacting one of them with a fluorinating reagent, optionally in the presence of a base. The invention is characterized in that the fluorinating agent is a reagent comprising a pyridinium motif corresponding to formula (F), wherein R₀ represents an alkyl or cycloalkyl group.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés hydrocarbonés mono- ou difluorés. Le procédé de l'invention de préparation de composés hydrocarbonés mono- ou difluorés à partir d'un alcool ou d'un composé carbonylé qui comprend la réaction de l'un d'eux avec un réactif de fluoration, éventuellement en présence d'une base est caractérisé par le fait que l'agent de fluoration est un réactif comprenant un motif pyridinium répondant à la formule (F) dans laquelle R₀ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle.

WO 2007/010111 A1

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES HYDROCARBONES
MONO- OU DIFLUORES.

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés hydrocarbonés mono- ou difluorés.

 Les composés fluorés sont en général difficiles d'accès. La réactivité du fluor est telle qu'il est difficile voire impossible d'obtenir directement les dérivés
10 fluorés.

 Une des techniques les plus employées pour fabriquer le dérivé fluoré consiste à faire réagir un dérivé halogéné, en général chloré, pour échanger l'halogène avec un fluor minéral, en général un fluorure de métal alcalin, le plus souvent, de poids atomique élevé.

15 En général, le fluorure utilisé est le fluorure de potassium qui constitue un compromis économique satisfaisant.

 Dans ces conditions, de nombreux procédés tels que par exemple ceux décrits dans FR 2 353 516 et dans l'article Chem. Ind. (1978) - 56 ont été décrits et mis en oeuvre industriellement pour obtenir des fluorures d'aryle, aryles sur
20 lesquels sont greffés des groupements électro-attracteurs.

 Sauf dans les cas où le substrat est particulièrement adapté à ce type de synthèse, cette technique présente des inconvénients dont les principaux sont ceux que l'on va analyser ci-après.

25 La réaction nécessite des réactifs comme les fluorures de métal alcalin tels que le fluorure de potassium qui sont rendus relativement chers par les spécifications auxquels ils doivent répondre pour être adaptés à ce type de synthèse ; ils doivent être très purs, secs et sous une forme physique adaptée.

30 Il est aussi utilisé des réactifs tels que l'acide fluorhydrique liquide ou dilué par des solvants aprotiques dipolaires. Toutefois l'acide fluorhydrique est un réactif trop puissant et conduit souvent à des réactions de polymérisation indésirées ou à des goudrons.

35 Dans ce cas, et notamment dans le cas où l'on désire des dérivés fluorés sur un carbone de type alkyle (y compris aralkyle) appauvri en électron par la présence de groupes de type électro-attracteur, l'Homme du Métier se trouve devant une alternative dont les termes ne sont guère encourageants ; ou bien l'on choisit des conditions très dures et l'on obtient surtout des goudrons, ou bien on l'on se place dans des conditions réactionnelles douces et l'on retrouve, dans le meilleur des cas, le substrat inchangé. Enfin, il convient de signaler que

certain auteurs ont proposé de réaliser des échanges en utilisant comme réactif des sels de l'acide fluorhydrique en présence d'éléments lourds sous forme d'oxydes ou de fluorures. Parmi les éléments utilisés, il convient de citer l'antimoine et les métaux lourds tel que l'argent ou le mercure.

5 Il importe de trouver des conditions douces de fluoration, en particulier permettant de transformer des liaisons carbone-oxygène en liaison carbone-fluor.

On a déjà proposé des réactifs de fluoration permettant de réaliser ce type de réaction.

10 Il est connu d'utiliser un trifluorure d'aminosoufre (notamment le trifluorure de diéthylaminosoufre (DAST)) comme agent de fluoration (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975) ; Tetrahedron, 44, 2875 (1988) ; J. Fluorine Chem., 43(3), 405-13, (1989) et 42(1), 137-43, (1989) ; EP 0 905 109). Il permet en particulier de transformer un groupe carbonyle en groupe difluorométhylène.

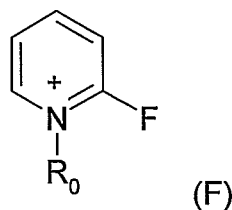
15 L'inconvénient du DAST est de conduire à des sous-produits malodorants, difficiles à éliminer du milieu réactionnel.

H. Hayashi et al ont décrit le 2,2-difluoro-1,3-diméthylimidazoline comme nouvel agent de fluoration permettant la conversion des alcools en composés monofluorés et des aldéhydes/cétones en composés gem-difluorés.

20 Ledit réactif ne semble pas très stable et les rendements annoncés sont difficilement accessibles.

Il était donc souhaitable de disposer d'un procédé amélioré permettant d'effectuer la fluoration dans de meilleures conditions.

25 Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention, un procédé de préparation de d'un composé hydrocarboné mono- ou difluoré à partir d'un alcool ou d'un composé carbonylé qui comprend la réaction de l'un d'eux avec un réactif de fluoration, éventuellement en présence d'une base, qui est caractérisé par le fait que l'agent de fluoration est un réactif
30 comprenant un motif pyridinium répondant à la formule suivante :



dans ladite formule :

- R₀ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle.

Dans le présent texte, on entend par « alkyle », une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples de groupes alkyle préférés sont notamment méthyle, éthyle,
5 propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle.

Par « cycloalkyle », on entend un groupe hydrocarboné cyclique, monocyclique comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence de 5 ou 6 atomes de carbone.

Il est à noter que le groupe R_0 pourrait avoir une autre signification par
10 exemple, benzyle mais d'un point de vue économique, il n'y a pas d'intérêt à avoir un groupe R_0 compliqué. Ainsi, les groupes alkyle C_1 - C_4 sont préférés et plus particulièrement le groupe méthyle.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue la fluoration à l'aide
15 du réactif de fluoration d'un alcool ou d'un composé carbonyle, aldéhyde ou cétone.

Un premier mode de réalisation de l'invention consiste à préparer un composé monofluoré à partir d'un composé hydroxylé (alcool) correspondant.

Une autre variante de l'invention consiste à préparer un composé gem-difluoré à partir d'un composé carbonyle.

20

Intervient dans le procédé de l'invention, un réactif de fluoration comprenant le motif répondant à la formule (F).

Un réactif préféré est de faire appel aux 1-alkyl- ou 1-cycloalkyl-2-fluoropyridinium mais l'invention envisage également le cas où ledit motif est
25 inclus dans une structure polycyclique tel que par exemple le cycle pyridinium est accolé à un cycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone, saturé, insaturé ou aromatique.

Comme exemples plus particuliers, on peut mentionner les 1-alkyl- ou 1-cycloalkyl-2-fluoroquinolinium.

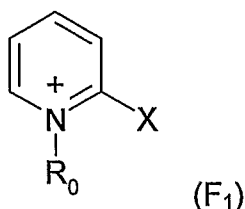
30 L'invention n'exclut pas la présence d'un ou de plusieurs (au maximum 4) substituants sur l'un ou les cycles du réactif, en particulier sur le cycle pyridinium.

Comme exemples donnés à titre illustratif, on peut mentionner notamment les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène (F, Cl, Br, I) ou un groupe électro-attracteur par exemple nitro,
35 carboxylate d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes.

Selon une autre variante d'exécution de l'invention, le réactif fluoré peut être préparé in situ en mettant en œuvre, associé à une source de fluorure, un

4

réactif halogéné comprenant un motif pyridinium répondant à la formule suivante :



dans ladite formule :

- 5 - X représente un atome d'halogène de rang plus élevé que le fluor, de préférence chlore, brome ou iode,
 - R₀ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle.

Il est à noter que dans le motif pyridinium de formule (F) ou (F₁), l'atome d'azote est quaternisé. Le contre-ion qui lui est associé et que l'on symbolise par
 10 Y⁻ résulte du procédé de préparation dudit motif. Il s'agit préférentiellement d'un halogénure, d'un groupe sulfonate ou carboxylate.

Comme exemples d'halogénures, on peut citer les fluorure, chlorure, bromure ou iodure.

Pour ce qui est du groupe sulfonate, il peut être représenté par la formule
 15 R_aSO₃⁻ dans laquelle R_a est un groupe hydrocarboné.

Dans ladite formule, R_a est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, il est intéressant d'un point de vue économique que R_a soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe
 20 méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes R_aSO₃⁻, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R_a représentant un groupe trifluorométhyle.

Y⁻ peut également être un groupe carboxylate qui peut être représenté par
 25 la formule R_bCO₂⁻ dans laquelle R_b est un groupe hydrocarboné.

Comme pour le groupe sulfonate, la nature de R_b est peu critique mais il est souhaitable économiquement que R_b soit un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle.

Comme réactifs de fluoration mis en oeuvre préférentiellement dans le
 30 procédé de l'invention, on peut citer notamment :

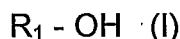
- le tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium,
- le triflate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium,
- le fluorure de 2-fluoro N-méthylpyridinium,
- le triflate de N-méthyl-2-fluoroquinolinium,
- 35 - le fluorure de N-méthyl-2-fluoroquinolinium.

La quantité de réactif de fluoration mise en œuvre est exprimée par rapport à la quantité de substrat, alcool ou composé carboné. Elle est de préférence au moins égale à la quantité stoechiométrique. Elle est telle que le rapport entre le nombre de moles de réactif de fluoration et le nombre de moles de substrat varie le plus souvent entre 1 et 3 et se situe de préférence entre 1,5 et 2.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir un alcool ou un composé carboné avec le réactif de fluoration de l'invention, en présence d'une base et en milieu organique.

10 Alcool

Pour ce qui est de l'alcool, il répond plus particulièrement à la formule générale (I) :



dans ladite formule (I) :

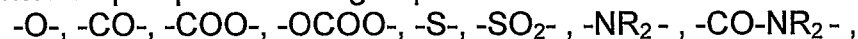
15 - R_1 représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

20 L'alcool qui intervient dans le procédé de l'invention répond à la formule (I) dans laquelle R_1 représente un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément, R_1 représente un groupe alkyle, alcényle, alcadiényle, alcynyle, linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 30 atomes de carbone.

25 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement :

- interrompue par l'un des groupes suivants :



dans ces formules R_2 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle,

30 - et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :



dans ces formules, R_2 ayant la signification donnée précédemment.

Le reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

35 Le reste aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par l'un des groupes suivants :



dans ces formules, R_2 ayant la signification donnée précédemment.

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques.

5 Dans la formule générale (I) des alcools, R_1 peut représenter également un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle.

10 Comme exemples préférés de groupes R_1 , on peut citer les groupes cyclohexyle ou cyclohexène-yle.

Il est à noter que dès lors que le groupe R_1 représente un cycle, l'invention inclut également le cas où le cycle peut porter un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils n'interfèrent pas avec le procédé de l'invention. On peut citer notamment les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

15 Le procédé est mis en oeuvre aisément avec la plupart des alcools.

Comme exemples plus particuliers d'alcools, on peut citer :

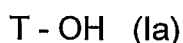
- les alcools aliphatiques inférieurs ayant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que par exemple, le méthanol, l'éthanol, le trifluoroéthanol, le propanol, l'alcool isopropylique, le butanol, l'alcool isobutylique, l'alcool sec-butylique, l'alcool tert-butylique, le pentanol, l'alcool isopentylique, l'alcool sec-pentylique et l'alcool tert-pentylique, l'éther monoéthylique d'éthylèneglycol, le lactate de méthyle, le lactate d'isobutyle, le D-lactate de méthyle, le D-lactate d'isobutyle,
- les alcools aliphatiques supérieurs ayant au moins 6 et jusqu'à environ 20
25 atomes de carbone, tels que par exemple, l'hexanol, l'heptanol, l'alcool isoheptylique, l'octanol, l'alcool isooctylique, l'éthyl-2 hexanol, l'alcool sec-octylique, l'alcool tert-octylique, le nonanol, l'alcool isononylique, le décanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'octadécanol, l'hexadécanol, l'alcool oléylique, l'alcool eicosylique, l'éther monoéthylique de
30 diéthylèneglycol.
- les alcools cycloaliphatiques ayant de 3 à environ 20 atomes de carbone, tel que, par exemple, le cyclopropanol, le cyclobutanol, le cyclopentanol, le cyclohexanol, le cycloheptanol, le cyclooctanol, le cyclododécanol, le tripropylcyclohexanol, le méthylcyclohexanol et le méthylcycloheptanol, le
35 cyclopentèn-ol, le cyclohexèn-ol,
- un alcool aliphatique porteur d'un groupement aromatique ayant de 7 à environ 20 atomes de carbone tel que par exemple l'alcool benzylique,

l'alcool phénéthylique, l'alcool phénylpropylique, l'alcool phényloctadécylique et l'alcool naphtyldécylique.

Il est également possible de mettre en oeuvre des polyols notamment les polyoxyéthylèneglycols tels que, par exemple, l'éthylène glycol, le diéthylène glycol, le triéthylène glycol, le propylène glycol, le glycérol.

Parmi les alcools précités, on met en oeuvre de préférence dans le procédé de l'invention, les alcools aliphatiques ou cycloaliphatiques, de préférence, les alcools aliphatiques primaires ou secondaires ayant 1 à 4 atomes de carbone.

Une variante du procédé de l'invention consiste à mettre en oeuvre un alcool terpénique et plus particulièrement un alcool terpénique de formule (Ia) :



dans ladite formule (Ia) :

- T représente le reste d'un alcool terpénique ayant un nombre d'atomes de carbone multiple de 5.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend par "terpène", les oligomères dérivés de l'isoprène.

Plus précisément, l'alcool mis en oeuvre répond à la formule générale (Ia) dans laquelle le reste T représente un groupe hydrocarboné ayant de 5 à 40 atomes de carbone et plus particulièrement un groupe aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique, comprenant des cycles ayant de 3 à 8 atomes de carbone.

On précisera, sans pour autant limiter la portée de l'invention, que le reste T représente, le reste :

- d'un alcool terpénique aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié,
- d'un alcool terpénique cycloaliphatique, monocyclique, saturé ou insaturé, ou aromatique,
- d'un alcool terpénique cycloaliphatique, polycyclique comprenant au moins deux carbocycles, saturés et/ou insaturés.

S'agissant du reste T d'un alcool terpénique aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, le nombre d'atomes de carbone varie entre 5 et 40 atomes de carbone. Comme exemples plus spécifiques de reste T, on peut mentionner les groupes comprenant 8 atomes de carbone, saturé ou présentant une double liaison, et portant deux groupes méthyle, de préférence en position 3 et 7.

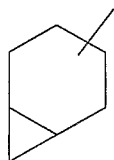
Lorsqu'il s'agit d'un composé monocyclique, le nombre d'atomes de carbone dans le cycle peut varier largement de 3 à 8 atomes de carbone mais il est de préférence de 5 ou 6 atomes de carbone.

Le carbocycle peut être saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, de préférence de 1 à 2 doubles liaisons qui sont le plus souvent en position α de l'atome d'oxygène.

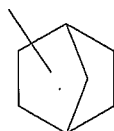
5 Dans le cas d'un alcool terpénique aromatique, le cycle aromatique est généralement un noyau benzénique.

Le composé peut être également polycyclique, de préférence bicyclique ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes de carbone dans chaque cycle varie entre 3 et 6 : le nombre total d'atomes de carbone étant égal de préférence à 7.

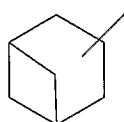
On donne ci-après des exemples de structure bicyclique, couramment rencontrée :



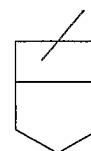
[4,1,0]



[2,2,1]



[3,1,1]



[3,2,0]

15 Dans le cas d'un cycle, la présence de substituants n'est pas exclue dans la mesure où ils sont compatibles avec l'application envisagée. Les substituants portés le plus souvent par le carbocycle sont un ou plusieurs groupes alkyle, de préférence trois groupes méthyle, un groupe méthylène (correspondant à une liaison exocyclique), un groupe alcényle, de préférence un groupe isopropène-

20 yle.

Comme exemples d'alcools terpéniques susceptibles d'être mis en oeuvre, on peut citer :

- les alcools terpéniques aliphatiques saturés ou insaturés tels que :

- 25 . le 3,7-diméthyl-octanol,
- . l'hydroxycitronellol,
- . le 1-hydroxy 3,7-diméthyl 7-octène,
- . le nérol,
- . le géraniol,
- . le linalool,
- 30 . le citronellol,

- les alcools terpéniques cycloaliphatiques aromatiques tels que :

- . le thymol,

- les alcools terpéniques cycloaliphatiques monocycliques ou polycycliques, saturés ou insaturés tels que :

- 35 . l'alcool chrysanthémique,
- . le 1-hydroxyéthyl 2,2,3-triméthylcyclopentane,

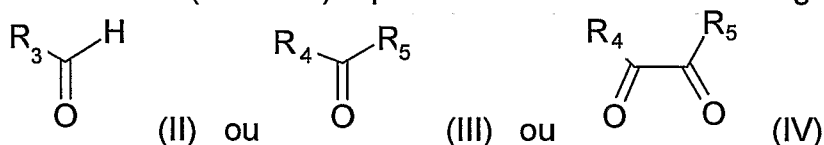
- . le β -terpinéol,
- . le 1-méthyl 3-hydroxy 4-isopropylcyclohexène,
- . l' α -terpinéol,
- . le terpinène-4-ol,
- 5 . le 1,3,5-triméthyl 4-hydroxyméthylcyclohexène,
- . l'isobornéol,

Parmi tous les alcools précités, les alcools préférés sont les suivants :

- . l'alcool chrysantémique,
- . le 3,7-diméthyl-octanol,
- 10 . le géraniol,
- . le linalool,
- . le citronellol,
- . l'hydroxycitronellol,
- . le nérol,
- 15 . le thymol,
- . le menthol,
- . l'isobornéol,

Composé carbonylé.

- 20 Peut intervenir dans le procédé de l'invention, à titre de substrats, un aldéhyde ou une cétone (ou dione) répondant à l'une des formules générales :



dans lesdites formules :

- R_3 , R_4 , et R_5 , identiques ou différents, représentent un groupe
- 25 hydrocarboné comportant de 1 à 40 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- les groupes R_4 et R_5 peuvent être liés ensemble pour former un cycle
- 30 comprenant 5 ou 6 atomes,
- les groupes R_4 et R_5 , ne comprennent pas d'atomes d'hydrogène sur l'atome de carbone en position α par rapport au groupe carbonyle.

- L'invention peut mettre en oeuvre des cétones ou diones symétriques si dans les formules (III) ou (IV), R_4 est identique à R_5 et des cétones ou diones
- 35 dissymétriques si R_4 est différent de R_5 .

Plus précisément, dans les formules (II) à (IV), R₃, R₄, et R₅ représentent un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

R₃, R₄, et R₅ représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non, ou une triple liaison.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester) dans la mesure où ils n'interfèrent pas avec la réaction de cétonisation.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyl etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle, alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

Dans les formules (III) ou (IV), R₃, R₄, et R₅ peuvent également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de

carbone dans le cycle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle, pyridyle, pyrazolyle, imidazolyle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

Dès lors que l'un des groupes R_3 , R_4 , et R_5 comprend un cycle, celui-ci peut être également substitué. La nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il n'interfère pas avec la réaction principale. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2.

Parmi toutes les significations données précédemment, R_3 représente de préférence un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle.

Comme mentionné précédemment, les groupes R_4 et R_5 , ne comprennent pas d'atomes d'hydrogène sur l'atome de carbone en position α par rapport au groupe carbonyle.

Ainsi, les atomes de carbone en position α par rapport au groupe carbonyle sont des atomes de carbone tertiaire. Un exemple d'atome de carbone tertiaire peut être représenté par la formule $(R_6)(R_7)(R_8)C$ - dans laquelle R_6 , R_7 et R_8 représentent notamment, un atome d'halogène, de préférence, un atome de fluor ; un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; les groupes R_6 , R_7 et R_8 , pouvant également former un cycle, par exemple, un groupe phényle éventuellement inclus dans une structure polycyclique comme par exemple de type naphthalénique.

Dans les formules (III) et (IV), les groupes R_4 et R_5 peuvent être liés ensemble pour former un cycle comprenant 5 ou 6 atomes : les atomes de carbone situés en position α de part et d'autre du groupe carbonyle [formule (III)] ou des groupes carbonyle [formule (IV)] étant tertiaires ce qui signifie qu'ils sont soit substitués (comme mentionné ci-dessus), soit inclus dans un cycle insaturé ou aromatique ayant 5 ou 6 atomes, de préférence un cycle benzénique.

Comme exemples spécifiques de cétones qui peuvent être utilisées dans le procédé de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

- la benzophénone
- la 2-méthylbenzophénone
- la 2,4-diméthylbenzophénone
- la 4,4'-diméthylbenzophénone
- la 2,2'-diméthylbenzophénone

- la 4,4'-diméthoxybenzophénone
- le 4-benzoylbiphényle
- la fluorénone
- la phénanthrène-9,10-dione

5 On donne ci-après des exemples d'alcools et de composés carbonylés mis en œuvre dans le procédé de l'invention : 1-décanol, 1-décanol, mandélate d'isopropyle, anisaldéhyde, téréphtaldéhyde , phénanthrène-9,10-dione.

Base

10 Intervient éventuellement dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant qui est un hydracide.

La caractéristique de la base est qu'elle ait un pKa au moins supérieur ou égal à 4, de préférence compris entre 5 et 14, et plus préférentiellement entre 7 et 11.

15 Le pKa est défini comme la constante de dissociation ionique du couple acide/base, lorsque l'eau est utilisée comme solvant.

Pour le choix d'une base ayant un pKa tel que défini par l'invention, on peut se reporter, entre autres, au *Handbook of Chemistry and Physics*, 66^{ème} édition, p. D-161 ET D-162.

20 Un autre impératif qui préside au choix de la base est qu'elle soit non nucléophile c'est-à-dire qu'elle ne se substitue pas au substrat dans la réaction.

Une autre caractéristique de la base est qu'il est préférable qu'elle soit soluble en milieu organique.

25 Parmi les bases convenant au procédé de l'invention, on peut citer entre autres, les bases minérales telles que les carbonates, hydrogénocarbonates, phosphates, hydrogénophosphates de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium.

30 Conviennent également des bases organiques comme les amines tertiaires et l'on peut citer plus particulièrement la triéthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la pyridine, la diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpipéridine, la N-méthylpyrrolidine, la 1,2-
35 diméthylpyrrolidine.

Parmi les bases, on choisit préférentiellement la triéthylamine.

La quantité de base mise en œuvre exprimée par rapport au sel de pyridinium est au moins égale à la quantité stoechiométrique. Plus

préférentiellement, elle est telle que le rapport entre le nombre de moles de sel de pyridinium et le nombre de moles de base varie de préférence entre 1 et 3 et encore plus préférentiellement entre 1,5 et 2.

5 Source de fluorure

Le fluorure est introduit dans le milieu sous forme de sel(s).

On peut citer, à titre d'exemple, l'acide fluorhydrique ; les sels tels que par exemple le fluorure de potassium ou le fluorure d'ammonium.

10 Il est également possible de faire appel aux fluorures d'ammonium quaternaire, préférentiellement, les fluorures de tétraalkylammonium, et plus particulièrement de tétrapropylammonium, tétrabutylammonium ; les hydrogénodifluorure de tétraalkylammonium, de préférence l'hydrogénodifluorure d'ammonium.

15 D'une manière préférée, on choisit le fluorure de tétrabutylammonium (TBAT).

La quantité de source de fluorure mise en œuvre exprimée par rapport au substrat oxygéné est au moins égale à la quantité stoechiométrique. Plus préférentiellement, elle est telle que le rapport entre le nombre de moles de fluorure et le nombre de moles de substrat (alcool ou cétone) varie de 20 préférence entre 1 et 3 et encore plus préférentiellement entre 1,5 et 2.

Solvant organique

La réaction est généralement conduite en présence d'un solvant réactionnel.

25 On choisit un solvant qui soit inerte dans les conditions réactionnelles.

Comme exemples plus spécifiques de solvants convenant à la présente invention, on peut citer préférentiellement les solvants polaires aprotiques tels que le diméthylsulfoxyde, le sulfolane ou les carboxamides linéaires ou cycliques comme le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC), le *N,N*-diéthylacétamide, 30 le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide ; les nitriles aliphatiques ou aromatiques de préférence l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile, le benzonitrile, les tolunitrile, le malonitrile, le 1,4-benzonitrile.

35 Comme autres exemples de solvants organiques moins polaires convenant à l'invention, on peut mentionner notamment les hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques halogénés ou non ; les éther-oxydes.

Il est également possible de faire appel aux hydrocarbures aliphatiques et cycloaliphatiques plus particulièrement aux paraffines tels que notamment, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; aux hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso®.

On peut également mettre en œuvre les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, on peut mentionner plus particulièrement, les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le tétrachloroéthylène, l'hexachloroéthane ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, le 1,1,2,2-tétrachloroéthane, le pentachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène, le 1,2,4-trichlorobenzène ou des mélanges de différents chlorobenzènes.

On choisit de préférence le dichlorométhane ou le chloroforme.

Comme exemples de solvants, on peut citer les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, l'oxyde de diéthyle, l'oxyde de dipropyle, l'oxyde de diisopropyle, l'oxyde de dibutyle, le méthyltertiobutyléther, l'oxyde de dipentyle, l'oxyde de diisopentyle, le diméthyléther de l'éthylèneglycol (ou 1,2-diméthoxyéthane), le diméthyléther du diéthylèneglycol (ou 1,5-diméthoxy-3-oxapentane), le dioxane, le tétrahydrofurane.

On peut également utiliser un mélange de solvants organiques.

La quantité de solvant organique mis en œuvre est choisie d'une manière préférentielle telle que la concentration pondérale du substrat de départ dans le solvant soit comprise entre 5 et 40 %, de préférence entre 10 et 20 %.

La réaction est en général mise en œuvre à une température comprise entre 0°C et 140°C, de préférence comprise entre 80°C et 100°C.

La réaction de fluoration est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais de préférence, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote. Une pression légèrement supérieure ou inférieure à la pression atmosphérique peut convenir.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

L'ordre de mis en oeuvre des réactifs n'est pas critique. Une variante préférée consiste à charger le substrat, le solvant et l'agent de fluoration et ensuite la base et l'on chauffe à la température souhaitée.

La durée de la réaction est très variable. Elle peut aller de 1 à 24 heures et se situe de préférence entre 8 et 15 heures.

En fin de réaction, on récupère le produit fluoré en mettant en oeuvre les techniques habituelles de l'Homme du Métier.

Généralement, on additionne de l'eau pour solubiliser les sels en phase aqueuse et un solvant non miscible par exemple, le dichloroéthane, le toluène ou le monochlorobenzène afin de récupérer le composé fluoré obtenu en phase organique.

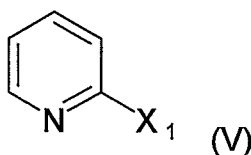
On sépare ensuite les phases aqueuse et organique.

On récupère le composé fluoré selon les méthodes classiques de séparation, par exemple par distillation ou par cristallisation dans un solvant approprié, notamment un éther tel que l'éther isopropylique ou bien un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.

Les réactifs de fluoration selon l'invention comprenant les motifs (F) ou (F₁) peuvent être préparés d'une manière classique.

On peut se référer notamment aux travaux de P.H. Gross et al, [J. Org. Chem. (1991), 56, 509-513) pour la préparation de tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium et Marvell et al, J.Am.Chem.Soc. (1929), 51, 3640 pour la préparation du tosylate de 2-chloro-N-méthylpyridinium.

Une voie d'accès auxdits réactifs consiste à effectuer une réaction d'alkylation d'une 2-halogénopyridine qui peut être représentée par la formule suivante :



dans ladite formule, X₁ représente un atome de fluor, chlore, brome ou iode.

Comme agents d'alkylation, on peut faire appel aux halogénures d'alkyle, de préférence ayant une faible condensation en carbone C₁-C₄ et préférentiellement à l'iodure ou au bromure de méthyle.

On peut également mettre en oeuvre un halogénure d'acide sulfonique ou d'acide carboxylique que l'on peut représenter par les formules suivantes :

R_aSO₃X₂ (VI) et R_bCO₂X₂ (VII) dans laquelle R_a et R_b ont la signification donnée précédemment et X₂ représente un atome d'halogène, chlore, brome ou iode.

On fait réagir la 2-halogénopyridine avec un agent d'alkylation tel que précité.

Généralement l'agent d'alkylation est en léger excès, le rapport molaire entre l'agent d'alkylation et la 2-halogénopyridine varie avantageusement entre 1,1 et 1,2.

La température de la réaction d'alkylation est généralement comprise entre 0°C et 80°C, de préférence entre 20°C et 50°C.

La réaction est conduite en présence d'un solvant organique inerte dans les conditions réactionnelles.

Comme exemples de solvants, on peut citer notamment les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non ou bien aux nitriles. On peut se référer aux listes précédemment établies dans le présent texte

Le dichlorométhane, le chlorobenzène et le toluène sont préférés.

Le sel de pyridinium formé précipite dans le milieu réactionnel.

On récupère le précipité selon les techniques classiques de séparation solide/liquide, de préférence par filtration.

Le précipité peut être lavé, de préférence à l'aide du solvant organique utilisé lors de la réaction puis le solvant est éliminé par évaporation.

Il est ensuite mis en œuvre dans le procédé de l'invention.

Selon une variante de l'invention, il est possible de préparer le 1-alkyl- ou 1-cycloalkyl-2-fluoropyridinium à partir d'un réactif comprenant un autre halogène, par exemple un 1-alkyl- ou 1-cycloalkyl-2-chloropyridinium en effectuant l'échange du chlore par un atome de fluor, en faisant appel à un fluorure de métal alcalin, de préférence sodium ou potassium.

Le réactif de départ est mis en suspension dans un solvant organique tel que précité par exemple l'acétonitrile puis le fluorure de métal alcalin est ajouté sous forme de poudre en une quantité allant de la quantité stoechiométrique jusqu'à une quantité excédentaire par exemple de 20 %.

On sépare le chlorure de métal alcalin formé selon les techniques classiques de séparation solide/liquide, de préférence par filtration.

On récupère ensuite le réactif fluoré.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention donnés à titre illustratif et sans caractère limitatif.

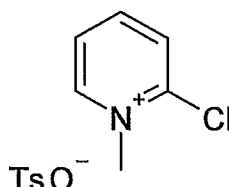
Le rendement défini dans les exemples correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

Les exemples A à K concernent la préparation du réactif de fluoration et les exemples suivants, leur utilisation pour préparer des composés monofluorés (exemples 1 à 5) ou di- ou polyfluorés (exemples 6 à 8).

5 Exemples

Exemple A

Préparation de tosylate de 2-chloro-N-méthylpyridinium :



10 Dans un ballon de 25 ml surmonté d'un réfrigérant, la 2-chloropyridine (2,3 g, 20,6 mmol) et le tosylate de méthyle (3,83 g, 20,6 mmol) sont chauffés à 80-85°C pendant une heure.

Du toluène chaud (15 ml) est alors ajouté avant que le mélange ne se refroidisse et cristallise.

15 Le tout est laissé agité pendant 10 minutes et le mélange est laissé remonté jusqu'à température ambiante.

La phase du bas cristallisée est récupérée.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 88 % (5,4 g).

20 Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)** : 2,26 (s, 3H) ; 4,35 (s, 3H) ; 7,04 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,85-7,91 (m, 2H) ; 8,38-8,44 (m, 1H) ; 9,34 (d, J=5,3 Hz, 1H)

- **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)** :

25 Primaires: 21,3 ; 47,8

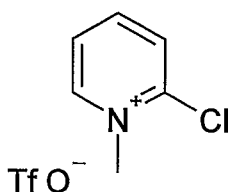
Secondaires:-

Tertiaires: 125,7 ; 126,7 (2C) ; 128,8 (2C) ; 129,5 ; 149,6 ; 154,5

Quaternaires: 140,1 ; 143,4 ; 147,4

30 Exemple B :

Préparation de triflate de 2-chloro-N-méthylpyridinium :



Dans un ballon de 25ml, la 2-chloropyridine (2 g, 20,6 mmol) est diluée dans 15 ml de toluène.

A cette solution, est ajouté à la seringue le triflate de méthyle (2,33 ml, 20,6 mmol).

5 Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure.

Le précipité est alors filtré sur Büchner.

Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

10 Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 99 %.

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN¹H (300 MHz, DMSO)** : 4,33 (s, 3H) ; 8,08 (ddd, J=7,6Hz, J=6,2Hz, J=1,3Hz, 1H) ; 8,37 (dd, J=8,3Hz, J=1,3Hz, 1H), 8,58 (ddd, J=8Hz, J=8Hz, J=1,6Hz, 1H) ; 9,16 (dd, J=6,2Hz, J=1,6Hz, 1H)

15 - **RMN¹³C (75 MHz, DMSO)** :

Primaires: 47,3

Secondaires:-

Tertiaires: 126,1 ; 129,4 ; 147,0 ; 148,2

20 Quaternaires: 170,6 (q, J=322,2Hz) ; 121,1 (q, J=322Hz)

Exemple C :

Préparation de tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium à partir de la 2-fluoropyridine :

25 Dans un ballon de 25ml surmonté d'un réfrigérant, la 2-fluoropyridine (2 g, 20,6 mmol) est diluée dans 15 ml de toluène.

A cette solution, est ajouté à la seringue le tosylate de méthyle (3,83 g, 20,6 mmol.).

Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant une nuit.

30 Au cours de la réaction apparaît une seconde phase jaune qui cristallise à température ambiante.

Le précipité est alors filtré sur Büchner.

Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

35 Le produit se présente sous la forme d'un solide jaune et est obtenu avec un rendement de 89 % (5,16 g).

Exemple D :

Préparation de tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium à partir de tosylate de 2-chloro N-méthylpyridinium :

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, le tosylate de 2-chloro N-méthylpyridinium (4,77g, 15,9 mmol) est dissous dans 20 ml d'acétonitrile.

- 5 A cette solution est ajouté du fluorure de potassium « spray dried » (1,02 g, 17,5 mmol, 1,1 eq) préalablement séché sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure à chaud.

Le tout est mis à reflux pendant une heure.

- 10 Le chlorure de potassium est filtré sur Büchner après refroidissement de la solution.

Le filtrat est concentré sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure puis est redissous dans 100 ml de dichlorométhane.

Le mélange est de nouveau filtré ce qui permet d'éliminer le fluorure de potassium en excès.

- 15 Le filtrat est de nouveau concentré sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

Le solide récupéré est alors trituré dans le méthyl-*t*-butyl-éther pendant une heure puis le mélange est filtré.

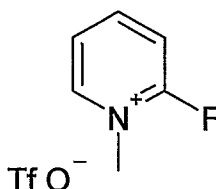
- 20 Le produit se présente sous la forme d'un solide jaune et est obtenu avec un rendement de 90 %.

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)** : 2,31 (s, 3H) ; 4,29 (d, J=3,8 Hz, 3H) ; 7, 10 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,58 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,62 (dd, J=8,4 Hz, J=4,2 Hz, 1H) ; 7,79 (m, 1H) ; 8,52 (m, 1H) ; 9,07 (m, 1H)
- 25 - **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)** :
- Primaires: 21,3 ; 42,0 (d, J=5,3 Hz)
- Secondaires:-
- Tertiaires: 114,0 (d, J=19,9 Hz) ; 124,3 (d, J=3,8Hz) ; 125, 8 (2C) ; 128,8 (2C) ; 145,8 (d, J=7,7Hz) ; 150,9 (d, J=11Hz)
- 30 Quaternaires: 139,9 ; 142,6 ; 158,6 (d, J=278,3Hz)

Exemple E :

Préparation de triflate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium à partir de la 2-fluoropyridine :



Dans un ballon de 25 ml, la 2-fluoropyridine (2 g, 20,6 mmol) est diluée dans 15 ml de toluène.

A cette solution, est ajouté à la seringue le triflate de méthyle (2,33 ml, 20,6 mmol).

5 Au bout de quelques minutes un précipité blanc s'est formé.

Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure.

Le précipité est alors filtré sur Büchner.

10 Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 99 %.

Exemple F :

15 Préparation de triflate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium à partir de triflate de 2-chloro N-méthylpyridinium :

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, le triflate de 2-chloro N-méthylpyridinium (2,7g, 10 mmol) est dissous dans 15 ml d'acétonitrile.

20 A cette solution est ajouté du fluorure de potassium « spray dried » (0,64 g, 11 mmol, 1,1 eq) préalablement séché sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure à chaud.

Le tout est mis à reflux pendant une heure.

Le chlorure de potassium est filtré sur Büchner après refroidissement de la solution.

25 Le filtrat est concentré sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure puis est redissous dans 100 ml de dichlorométhane.

Le solide est de nouveau filtré et séché sous pression réduite de 20 mm de mercure.

30 Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 99 %.

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN¹H (300 MHz, DMSO) :** 4,11 (d, J=4,1Hz, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (dd, J=4,5Hz, J=8Hz), 8,62 (m, 1H), 8,80 (m, 1H)

- **RMN¹³C (75 MHz, DMSO) :**

35 Primaires: 41,9 (d, J=5,3Hz)

Secondaires:-

Tertiaires: 114,6 (d, J=20,3Hz) ; 124,2 (d, J=3,7Hz) ; 144,9 (d, J=7,6Hz) ; 151,2 (d, J=11,6Hz)

Quaternaires: 157,8 (d, J=276,7Hz)

Exemple G :

5 Préparation de fluorure de 2-fluoro N-méthylpyridinium à partir du triflate de 2-fluoro N-méthylpyridinium :

Dans un ballon de 100 ml, le triflate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium (10 mmol) est dissous dans un minimum d'acétonitrile (5 ml).

A ce mélange est ajouté le TBAT dissous dans 50 ml de dichlorométhane.

Un précipité blanc se forme immédiatement.

10 Ce dernier est filtré sur Büchner et lavé au dichlorométhane.

Le solide est ensuite séché sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

Exemple H :

15 Préparation de fluorure de 2-fluoro-N-méthylpyridinium à partir du triflate de 2-fluoro N-méthylpyridinium :

Dans un ballon de 25 ml, le tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium (10 mmol) est dissous dans 10 ml de dichlorométhane.

A ce mélange est ajouté le TBAT dissous dans 10 ml de dichlorométhane.

20 Un précipité blanc se forme immédiatement.

Ce dernier est filtré sur Büchner et lavé au dichlorométhane.

Le solide sera ensuite séché sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

L'échange d'ion est quantitative quelle que soit la méthode.

25 Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN¹H (300 MHz, DMSO) :** 4,11 (d, J=4,1Hz, 3H), 7,86 (ddd, J=1,2Hz, J=6,3Hz, J=7,5Hz, 1H), 7,99 (ddd, J=1Hz, J=4,6Hz, J=8,6Hz), 8,62 (m, 1H), 8,81 (ddd, J=1,8Hz, J=4,6Hz, J=6,3Hz, 1H)

- **RMN¹³C (75 MHz, DMSO) :**

30 Primaires: 41,6 (d, J=5Hz)

Secondaires: -

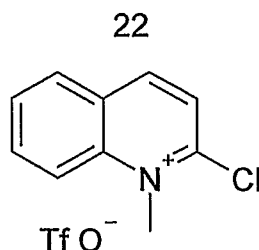
Tertiaires: 114,3 (d, J=20,3Hz) ; 123,9 (d, J=3,8Hz) ; 144,8Hz (d, J=7,6Hz) ; 150,8 (d, J=11,6Hz)

Quaternaires: 158,9 (d, J=271,9Hz)

35

Exemple I :

Préparation de triflate de N-méthyl-2-chloroquinolinium :



Dans un ballon de 50 ml, la 2-chloroquinoline (20 mmol) est dissoute dans 30 ml de toluène.

5 Le mélange est refroidi dans un bain de glace et le triflate de méthyle (1,1 eq) est ajouté.

Le tout est laissé agité pendant 8 heures à température ambiante.

Le solide blanc ayant précipité est alors filtré et lavé au toluène.

Il est ensuite séché sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

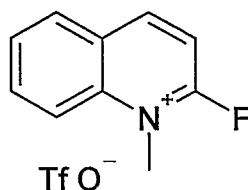
Le sel de quinolinium est obtenu avec un rendement de 95 %.

10 Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

-RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : ,80 (s, 3H) ; 7,97 (m, 1H) ; 8,04 (d, J=8,8Hz, 1H) ; 8,22-8,3 (m, 2H) ; 8,47 (d, J=9,5Hz, 1H) ; 8,94 (d, J=8,8Hz, 1H)

Exemple J :

15 Préparation de triflate de N-méthyl-2-fluoroquinolinium :

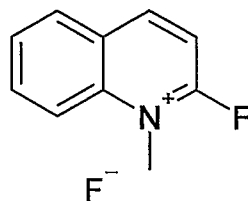


On utilise la même procédure que pour l'obtention du triflate de N-méthyl-2-fluoropyridinium à partir du triflate de N-méthyl-2-chloropyridinium avec des rendements similaires.

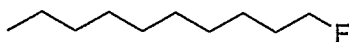
20

Exemple K :

Préparation de fluorure de N-méthyl-2-fluoroquinolinium :



25 On utilise la même procédure que pour l'obtention du fluorure de N-méthyl-2-fluoropyridinium à partir du triflate de N-méthyl-2-fluoropyridinium avec des rendements similaires.

Exemple 1 :Préparation du 1-fluorodécane :

5 Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure, à 100°C pendant ½ heure.

Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol) est ajoutée.

Le tout est dissous dans le chloroforme puis le 1-décanol (158 mg, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés.

10 Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant 5 heures.

Il est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénécarbonate de sodium.

L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther de pétrole.

15 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite de 250 mm de mercure.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Après évaporation, le produit se présente alors sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 56 % (m = 90 mg).

20 Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :** 0,81 (t, J=8Hz, 3H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 1,5-1,7 (m, 2H) ; 4,37 (dt, J=47,4 Hz, J=6,2 Hz, 2H)

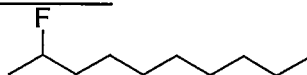
- **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :**

Primaires : 14,1

25 Secondaires : 22,7 ; 25,2 ; 25,3 ; 29,3 (d, J= 4Hz) ; 29,5 ; 30,4 (d, J= 19Hz) ; 31,9 ; 84,3 (d, J=164 Hz)

Tertiaires :-

Quaternaires :-

30 Exemple 2 :Préparation du 2-fluorodécane :

35 Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure à 100°C, pendant ½ heure.

Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol) est ajoutée.

Le tout est dissous dans le chloroforme puis le 2-décanol (158 mg, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés.

Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant 5 heures.

5 Il est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium.

L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther de pétrole.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite de 250 mm de mercure.

10 Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 43 % (m = 69 mg).

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

15 - RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 0,75-0,85 (m, 6H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 4,37 (m, 1H)

- RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

Primaires : 14,1 ; 21,0 (d, J=23 Hz)

Secondaires : 22,3 ; 22,6 ; 25,1 (d, J=5 Hz) ; 29,2 ; 29,5 (d, J=2 Hz) ; 31,9 ; 37,0 (d, J=21 Hz)

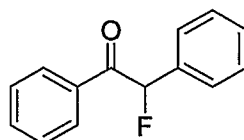
20 Tertiaires : 91,1 (d, J=164 Hz)

Quaternaires :-

Exemple 3 :

Préparation du 2-fluoro-1,2-diphényléthanone :

25



Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénéodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure, à 100°C pendant ½ heure.

30 Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée.

Le tout est dissous dans le chloroforme puis la benzoïne (106 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés.

Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant une nuit.

35 Il est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium.

L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther éthylique.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite de 20 mm de mercure.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant :
5 éther de pétrole/dichlorométhane 1/1 ; Rf=0,25).

Le produit se présente alors sous la forme d'un solide blanc (point de fusion 53°C) et est obtenu avec un rendement de 87 % (m = 93 mg).

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)** : 6,52 (d, J=48,7 Hz, 1H) ; 7,3-7,6 (m, 8H) ; 7,9-8,0
10 (m, 2H)

- **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)** :

Primaires : -

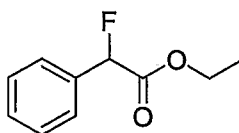
Secondaires : -

Tertiaires : 94,0 (d, J=186 Hz) ; 127,3 (d, J=6 Hz) ; 128,7 ; 129,1 ; 129,1 ; 129,6
15 (d, J=3 Hz) ; 133,8

Quaternaires : 134,1 ; 134,3 (d, J=20Hz) ; 194,3 (d, J=21 Hz)

Exemple 4 :

Préparation de fluoro-phénylacétate d'éthyle :



20 Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure, 100°C pendant ½ heure.

Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée.

Le tout est dissous dans le chloroforme (1 ml) puis le mandélate d'éthyle
25 (90 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés.

Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant trois heures.

Il est ensuite hydrolysé avec 5 ml d'eau.

L'extraction s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther éthylique.

30 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant :
éther de pétrole/dichlorométhane 1/1).

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide incolore et est
35 obtenu avec un rendement de 56 % (m = 51 mg).

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

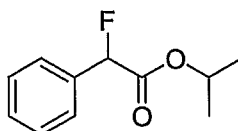
- RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :

1,29 (t, J=7,3 Hz ; 3H) ; 4,25 (q, J=7,3 Hz ; 2H) ; 5,76 (d, J=48,2 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

5

Exemple 5 :

Préparation de fluoro-phénylacétate d'isopropyle :



10 Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure, à 100°C pendant ½ heure.

Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée.

Le tout est dissous dans le chloroforme (1 ml) puis le mandélate d'isopropyle (90 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés.

15 Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant trois heures.

Il est ensuite hydrolysé avec 5 ml d'eau.

L'extraction s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther éthylique.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

20 Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1).

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide incolore et est obtenu avec un rendement de 63 % (m = 62 mg).

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

25 **- RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :** 1,20 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 1,30 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 5,12 (spt, J=6,3 Hz ; 1H) ; 5,76 (d, J=48,0 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

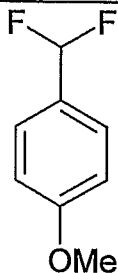
- RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 21,5 ; 21,7

Secondaires : -

30 Tertiaires : 69,7 ; 89,4 (d, J=185 Hz) ; 126,6 ; 127,9 ; 128,7

Quaternaires : 134,6 (d, J=38 Hz) ; 168,1 (d, J=27 Hz)

Exemple 6 :Préparation de 1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène :

5 Dans un ballon de 25 ml est introduit le monohydrate d'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (3g ; 10 mmol ; 3,3 eq).

Ce dernier est chauffé à 100°C dans un bain d'huile sous pression réduite de 1 mm de mercure, pendant une heure.

Après refroidissement sous argon, le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8 g ; 10 mmol ; 3,3 eq) est introduit suivi de l'anisaldéhyde (408 mg ; 3 mmol) et de la triéthylamine (1,4 ml ; 10 mmol ; 3,3 eq).

Après 5 minutes d'agitation, le mélange est alors porté à 80°C et devient totalement homogène.

Après 5 heures, le mélange est hydrolysé à l'eau (5 ml), neutralisé avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (10 ml).

15 La solution aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique (3 fois 20 ml).

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium.

Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

20 Le résidu liquide noir présente en chromatographie sur couches minces, deux taches aux Rf respectifs 0,27 et 0,71 (éter de pétrole/dichlorométhane 1:1) ou 0,08 et 0,41 (éter de pétrole/dichlorométhane 3 :1).

On effectue une chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un gradient éther de pétrole/dichlorométhane 3 :1 à 1 :1.

25 Le 1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène se présente sous la forme d'une huile légèrement jaune (278 mg ; 1,76 mmol ; 59 %).

L'anisaldéhyde récupéré est un solide blanc (100 mg ; 0,73 mmol ; 24 %)

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :** 3,85 (s, 3H) ; 6,62 (t, J=56,8 Hz, 1H) ; 6,96 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,45 (d, J=8,9 Hz, 2H)

30 - **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :**

Primaires : 55,34

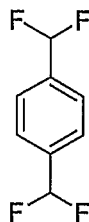
Secondaires :

Tertiaires : 114,0 ; 114,9 (t, J=237 Hz) ; 127,1 (t, J=6Hz)

Quaternaires : 126,5 (t, J=23 Hz), 161,4

Exemple 7 :

Préparation de 1,4-bistrifluorométhyl-benzène



5 Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (750 mg, 2,5 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure à 100°C pendant 1 heure.

Après refroidissement, la triéthylamine (0,35 ml, 2,5 mmol), le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (700 mg, 2,5 mmol) puis le téréphtaldéhyde (36 mg, 0,25 mmol) sont additionnés.

Le tout est chauffé à 80°C pendant 6 heures.

Il est alors hydrolysé avec 3 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogencarbonate de sodium (3 ml).

L'extraction s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther éthylique.

15 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient de dichlorométhane dans l'éther de pétrole).

20 Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide incolore et est obtenu avec un rendement de 30 % (m = 13 mg).

Le 4-difluorométhylbenzaldéhyde est isolé avec un rendement de 20 % (8 mg).

Les résultats de chromatographie sont :

Eluant : Ether de pétrole/ Dichlorométhane 1/1

25 Révélateur : UV

Référence frontale : $Rf_1 = 0,8$

$Rf_2 = 0,27$

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

30 6,70 (t, J=56,5 Hz, 2H) ; 7,62 (s, 4H)

- RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) :

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 114,0 (t, J=239 Hz) ; 126,0 (t, J=6 Hz)

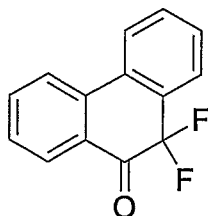
Quaternaires : 136,7 (t, J=22 Hz)

4-difluorométhylbenzaldéhyde :

- 5 - **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :** 6,71 (t, J=55,9 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 7,99 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 10,09 (s, 1H)

Exemple 8 :

Préparation de 10,10-difluorophénantrèn-9-one :



10

Dans un ballon de 10 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (2,8 g, 10 mmol) est séché sous pression réduite de 1 mm de mercure, à 100°C pendant 1 heure.

- 15 Après refroidissement, la triéthylamine (0,7 ml, 10 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8 g, 10 mmol) sont additionnés.

Le tout est laissé sous agitation magnétique jusqu'à obtention d'une solution homogène (un léger chauffage peut-être nécessaire).

La phénantrène-9,10-dione (208 mg, 1 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est chauffé à 80°C pendant une nuit.

- 20 Il est alors hydrolysé avec 3 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénécarbonate de sodium.

L'extraction s'effectue avec 4 fois 10 ml d'éther éthylique.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite d'environ 20 mm de mercure.

- 25 Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1 ; R_f = 0,3).

Le produit se présente alors sous la forme d'un solide blanc (point de fusion 90°C) et est obtenu avec un rendement de 58 % (m = 124 mg).

Les caractéristiques RMN sont les suivantes :

- 30 - **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :** 7,48 (m, 2H) ; 7,61 (tq, J=1,3 Hz, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,74 (ddd, J=1,5 Hz, J=7,5 Hz, J=8 Hz, 1H) ; 7,87 (dd, J=1 Hz, J=7,7 Hz, 1H) ; 7,94 (m, 2H) ; 8,09 (ddd, J=0,5 Hz, J=1,5 Hz, J=7,7 Hz, 1H)
 - **RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :**

Primaires : -

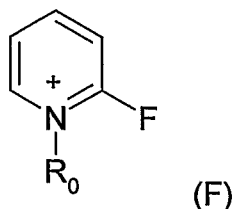
Secondaires : -

Tertiaires : 123,7 ; 124,4 ; 127,3 (t, J=5 Hz) ; 128,8 (t, J=1 Hz) ; 129,3 ; 129,6 (t, J=1 Hz) ; 132,4 (t, J=2 Hz) ; 136,2

5 Quaternaires : 108,0 (t, J=245 Hz) ; 127,7 (t, J=2 Hz) ; 130,2 (t, J=23 Hz) ; 131,7 (t, J=6 Hz) ; 136,1 (t, J=2 Hz) ; 186,9 (t, J=26 Hz)

REVENDICATIONS

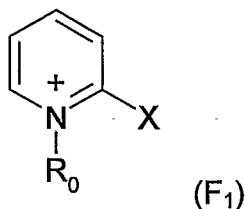
- 1 - Procédé de préparation d'un composé hydrocarboné mono- ou difluoré à partir d'un alcool ou d'un composé carbonylé qui comprend la réaction de l'un
 5 d'eux avec un réactif de fluoration, éventuellement en présence d'une base caractérisé par le fait que l'agent de fluoration est un réactif comprenant un motif pyridinium répondant à la formule suivante :



dans ladite formule :

- 10 - R₀ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle.

- 2 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le réactif de fluoration est préparé in situ en mettant en œuvre, associé à une source de fluorure, un réactif halogéné comprenant un motif pyridinium répondant à la
 15 formule suivante :



dans ladite formule :

- X représente un atome d'halogène de rang plus élevé que le fluor, de préférence chlore, brome ou iode, de préférence le chlore,
 20 - R₀ représente un groupe alkyle ou cycloalkyle.

- 3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le réactif de fluoration comprend un motif répondant à la formule (F) ou (F₁) inclus dans une structure polycyclique, de préférence, le cycle pyridinium est accolé à
 25 un cycle ayant 5 ou 6 atomes de carbone, saturé, insaturé ou aromatique.

- 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le réactif de fluoration comprend un motif répondant à la formule (F) ou (F₁) dans laquelle R₀ représente un groupe alkyle C₁-C₄, de préférence un groupe
 30 méthyle.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le réactif de fluoration comprend un motif pyridinium dans lequel l'atome d'azote quaternisé est associé à un contre-ion Y^- choisi parmi les halogénures, les groupes sulfonate ou carboxylate.

5

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que le réactif de fluoration est choisi parmi :

- le tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium,
- le triflate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium,
- 10 - le fluorure de 2-fluoro N-méthylpyridinium,
- le triflate de N-méthyl-2-fluoroquinolinium,
- le fluorure de N-méthyl-2-fluoroquinolinium.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé par le fait que l'alcool répond à la formule générale (I) :

15



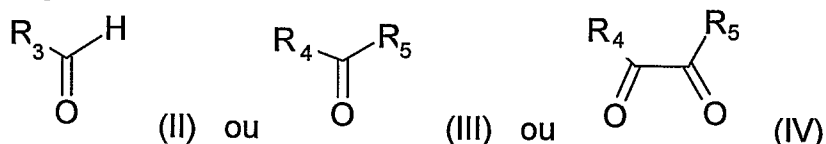
dans ladite formule (I) :

- R_1 représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé, insaturé ou aromatique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

20

8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé par le fait que le composé carbonylé est un aldéhyde ou une cétone (ou dione) répondant à l'une des formules générales :

25



dans lesdites formules :

- R_3 , R_4 , et R_5 , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné comportant de 1 à 40 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- les groupes R_4 et R_5 peuvent être liés ensemble pour former un cycle comprenant 5 ou 6 atomes,

30

35

- les groupes R₄ et R₅, ne comprennent pas d'atomes d'hydrogène sur l'atome de carbone en position α par rapport au groupe carbonyle.

- 5 9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisé par le fait que le rapport entre le nombre de moles de réactif de fluoration et le nombre de moles de substrat varie entre 1 et 3 et se situe de préférence entre 1,5 et 2.
- 10 10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait que l'on met en oeuvre une base dont le pka est au moins supérieur ou égal à 4, de préférence compris entre 5 et 14, et plus préférentiellement entre 7 et 11.
- 15 11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que la base est une base minérale, de préférence un carbonate, hydrogénocarbonate, phosphate, hydrogénophosphate de métal alcalin, de préférence de sodium, de
15 potassium, de césium ou de métal alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium ou une base organique, de préférence une amine tertiaire.
- 20 12 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que la source de fluorure est l'acide fluorhydrique ; un sel de préférence le fluorure de potassium ou le fluorure d'ammonium ; un fluorure d'ammonium quaternaire, de préférence le fluorure de tétrabutylammonium.
- 25 13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé par le fait que l'on met en oeuvre un solvant organique choisi parmi le diméthylsulfoxyde, le sulfolane ou les carboxamides linéaires ou cycliques de préférence le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC), le *N,N*-diéthylacétamide, le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide ; les nitriles aliphatiques ou aromatiques de préférence l'acétonitrile ; les hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques ou
30 aromatiques halogénés ou non ; les éther-oxydes.
- 35 14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé par le fait que la réaction de fluoration est mise en oeuvre à une température comprise entre 0°C et 140°C, de préférence comprise entre 80°C et 100°C.
- 15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que l'on obtient un composé monofluoré à partir d'un alcool répondant de préférence à la formule (I).

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que l'on obtient un composé gem-difluoré à partir d'un composé carbonyle répondant de préférence l'une des formules (II) à (IV).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C17/16 C07C45/63 C07C67/307 C07C41/22 C07C43/225
 C07C17/18 C07C19/08 C07C49/215 C07C69/65 C07C22/08
 C07C69/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 905 109 A (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS, INC) 31 March 1999 (1999-03-31) cited in the application abstract examples 1-3	1
A	HAYASHI, HIDETOSHI ET AL: "2,2-Difluoro-1,3-dimethylimidazolidine (DFI). A new fluorinating agent" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (15), 1618-1619 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2002, XP002376279 page 1618, column 1, line 1 - line 4 table 2	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2006

Date of mailing of the international search report

06/12/2006

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Delanghe, Patrick

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/001648

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0905109	A	31-03-1999	CA 2248446 A1 29-03-1999
			JP 3357608 B2 16-12-2002
			JP 11171858 A 29-06-1999
			US 6222064 B1 24-04-2001
			US 6080886 A 27-06-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001648

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07C17/16 C07C45/63 C07C67/307 C07C41/22 C07C43/225 C07C17/18 C07C19/08 C07C49/215 C07C69/65 C07C22/08 C07C69/675					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07C					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
A	EP 0 905 109 A (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS, INC) 31 mars 1999 (1999-03-31) cité dans la demande abrégé exemples 1-3				1
A	HAYASHI, HIDETOSHI ET AL: "2,2-Difluoro-1,3-diméthylimidazolidine (DFI). A new fluorinating agent" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (15), 1618-1619 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2002, XP002376279 page 1618, colonne 1, ligne 1 - ligne 4 tableau 2				1
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe			
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
29 novembre 2006			06/12/2006		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3015			Delanghe, Patrick		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/001648

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0905109	A	31-03-1999	
		CA 2248446 A1	29-03-1999
		JP 3357608 B2	16-12-2002
		JP 11171858 A	29-06-1999
		US 6222064 B1	24-04-2001
		US 6080886 A	27-06-2000
