



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 955**

51 Int. Cl.:
C07C 209/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00949626 .6**

86 Fecha de presentación : **04.07.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1189872**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.03.2002**

54 Título: **Perfeccionamiento del intercambio y liberación de una amina de su fluoruro de carbamilo.**

30 Prioridad: **05.07.1999 FR 99 08645**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **RHODIA CHIMIE**
26, quai Alphonse Le Gallo
92512 Boulogne Billancourt Cédex, FR

72 Inventor/es: **Guidot, Gilbert;**
Rochin, Christophe y
Saint-Jalmes, Laurent

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Perfeccionamiento del intercambio y liberación de una amina de su fluoruro de carbamoilo.

5 La presente invención tiene como objeto un procedimiento de síntesis de compuestos que comprenden a la vez un átomo de carbono perfluorado y una función anilina, a partir de su fluoruro de carbamoilo o del isocianato correspondiente y que comprenden átomos de cloro en lugar de átomos de flúor en el átomo de carbono perfluorado.

10 El átomo de carbono perfluorado es en este caso un átomo de carbono de naturaleza alifática, es decir, es de hibridación sp^3 .

La presente invención se dirige, más particularmente, a un procedimiento de intercambio y de hidrólisis en un medio de reacción (es decir, sin aislamiento intermedio), particularmente basado en ácido fluorhídrico, y frecuentemente en un mismo reactor.

15 En el transcurso de los últimos lustros y, más precisamente, en el último decenio, los compuestos que comprenden un átomo alifático perfluorado se han hecho cada vez más importantes en el campo de la agroquímica y farmacia. Estos productos prefluorados, que comprenden lo más frecuentemente un radical perfluorometilo o perfluoroetilo, tienen un efecto de propiedades fisiológicas que hacen que las moléculas que los comprenden sean particularmente activas.

20 También han surgido numerosas propuestas de un procedimiento que conduzca a estos productos. Lo más frecuentemente, el agente de fluoración es ácido fluorhídrico líquido y el sustrato de partida es un isocianato.

25 Se pueden citar a este respecto las patentes de la empresa Occidental Chemical Corporation n° EP-A-139.214 y la patente del predecesor en derecho del solicitante, a saber, la patente europea presentada a nombre de Rhône-Poulenc Specialites Chimiques con el n° 152.310. Más recientemente, una patente europea a nombre de la empresa Hoechst AG ha sido publicada con el n° 639.556.

Estos documentos exponen diferentes variantes de tratamiento por medio de ácido fluorhídrico.

30 Según esta técnica, se comienza por proteger la función amina por medio de una función isocianato, por ejemplo, por fosgenación. Seguidamente, se clora en general de forma radicalaria el átomo de carbono de deberá estar en la etapa final en forma perfluorada. Finalmente, se somete el compuesto clorado así obtenido a una etapa de intercambio de cloro/flúor en un medio de ácido fluorhídrico líquido anhidro.

35 Hasta hoy han sido exploradas dos variantes: la liberación de la amina por medio de un calentamiento en presencia de un gran exceso de ácido fluorhídrico (anhidro, naturalmente) para proporcionar fluorofosgeno o bien una hidrólisis en medio de ácido fluorhídrico mediante una cantidad relativamente pequeña de agua.

40 La técnica que utiliza la descomposición de fluoruros de carbamoilo en fluorofosgeno presenta el inconveniente seguro de ser concomitante con la liberación de fluorofosgeno cuya toxicidad se conoce que es bastante superior a la del fosgeno propiamente dicho, que fue utilizado como gas de combate durante la Primera Guerra Mundial.

45 Otro inconveniente de esta técnica consiste en el consumo aumentado de ácido fluorhídrico, que es un reactivo relativamente costoso cuando debe ser utilizado en un gran exceso.

Otras técnicas, a saber, las técnicas que utilizan la hidrólisis *in situ* del fluoruro de carbamoilo, proporcionan rendimientos que están lejos de ser excelentes.

50 Estos bajos rendimientos influyen poderosamente en el precio de comercialización del producto final y, por tanto, en la rentabilidad de la operación completa.

55 Además, la utilización de excesos muy grandes de ácido fluorhídrico, que implica una recuperación y un reciclado bastante costosos, así como una deshidratación posterior, es también extremadamente oneroso en lo que se refiere al precio de comercialización de la operación.

60 Finalmente, en el transcurso del estudio que ha conducido a la presente invención, se ha mostrado que incluso cuando el anillo aromático de la molécula estaba empobrecido en electrones, la reactividad de los fluoruros de carbamoilo era muy considerable que conducía a múltiples subproductos que perjudicaban el rendimiento de transformación, es decir, a la selectividad de la transformación.

Esta es la razón por la que uno de los objetivos de la presente invención es suministrar un procedimiento de obtención de anilina, que comprende además un átomo de carbono perfluorado, a partir del isocianato o fluoruro de carbamoilo correspondiente, que permite obtener rendimientos elevados, es decir, que presentan un rendimiento de transformación (RT) al menos igual a 75%, preferentemente 80%, más preferentemente 90%.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un procedimiento del tipo precedente que permita tener un grado de transformación (TT) al menos igual a 80%, preferentemente al menos igual a 90%.

ES 2 265 955 T3

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un procedimiento del tipo precedente que permita tener un rendimiento de reacción ($RR = TT \times RT$) al menos igual a 80%, preferentemente al menos igual a 90%.

5 Otro objetivo de la presente invención es suministrar un procedimiento del tipo precedente que permita obtener un buen rendimiento con una cantidad mínima de ácido fluorhídrico.

Otro objetivo de la presente invención es suministrar un procedimiento del tipo precedente que permita evitar el desprendimiento o al menos limitar el desprendimiento de fluorofosgeno.

10 Estos objetivos, y otros que aparecerán en lo que sigue, se alcanzan por medio de un procedimiento de síntesis de compuestos que comprenden a la vez un átomo de carbono perfluorado y una función anilina en la que se trata un fluoruro de carbamoilo arílico, que comprende en su molécula al menos un átomo de carbono alifático perhalogenado en una posición próxima a un doblete que se supone que estabiliza los carbocationes y el cual porta al menos 1,
15 ventajosamente al menos 2 átomos de halógenos para ser intercambiados con el flúor, mediante la puesta en contacto de dicho fluoruro de carbamoilo arílico con ácido fluorhídrico y agua en fase líquida, caracterizado porque comprende la etapa de poner en contacto dicho fluoruro de carbamoilo con ácido fluorhídrico, en que la relación de ácido fluorhídrico a fluoruro de carbamoilo es mantenida durante la reacción en un valor al menos igual a 4, preferentemente 5, y porque dicha relación es como máximo igual a 11, y porque la adición de agua a la mezcla de reacción solo se produce cuando no queda como máximo más que un solo halógeno por molécula de sustrato que va a ser intercambiado con flúor.

20 Por tanto, según la invención, la relación entre el fluoruro de carbamoilo y el ácido fluorhídrico (HF/sustrato) es mantenida durante el período de la reacción en un valor al menos igual a aproximadamente 4, ventajosamente 4,0, preferentemente 5 y más preferentemente 6. Dicha relación es ventajosamente al menos igual a aproximadamente 11, preferentemente 10, más preferentemente 8.

25 En la presente descripción, el término “aproximadamente” es empleado para poner de manifiesto que los valores que le siguen corresponden a redondeos matemáticos y particularmente que en ausencia de coma, cuando la o las cifras a la derecha de un número son ceros, estos ceros son ceros de posición y no cifras significativas, salvo naturalmente que se precise otra cosa.

30 En lo que se refiere al intercambio, el valor superior límite solo tiene importancia económica. Pero este valor bajo del límite superior tiene una influencia sobre la adición de agua como se expone más adelante.

35 En efecto, los estudios que han conducido a la presente invención han mostrado que a partir de una relación de 4, el ácido fluorhídrico desempeña una función de protección respecto a las reacciones secundarias que utilizan fluoruro de carbamoilo. Si se sitúa por debajo de estos valores, se observa una cantidad considerable de reacciones secundarias, particularmente formación de biuret, reacción para formar materias pesadas por condensación del halogenuro de acilo con el anillo aromático, etc.

40 Conviene indicar que la restricción relativa a la relación de 4 es estricta y que si se sitúa por debajo o, si en el transcurso de la reacción, la relación desciende por debajo de este valor, conviene añadir ácido fluorhídrico para mantener en el transcurso de la reacción esta relación superior a 4.

45 Por tanto, por ejemplo, si se introduce fluoruro de carbamoilo en el ácido fluorhídrico en forma de un isocianato, y que tenga 3 átomos de cloro para ser intercambiados con flúor, será necesario añadir suficiente ácido fluorhídrico líquido para que este valor sea observado durante toda la reacción. Esta adición podrá ser realizada también tanto desde el comienzo como durante el intercambio. La primera opción es la más sencilla.

50 Lo más sencillo en el caso que precede es mantener una relación total del orden de 8, a saber 4, para asegurar las reacciones de intercambio y adición sobre la función isocianato del sustrato, y 4 para asegurar una buena relación entre el fluoruro de carbamoilo y el ácido fluorhídrico.

55 Según la presente invención, y teniendo en cuenta las restricciones ocasionadas por un valor inferior o igual a aproximadamente 20 de la relación entre el fluoruro de carbamoilo y el ácido fluorhídrico (HF/sustrato), se ha demostrado que era preferible que la adición de agua se produzca solamente sobre las fases precisas del procedimiento.

60 Si se desea controlar la cantidad de agua en el medio, el ácido fluorhídrico utilizado naturalmente debe ser esencialmente anhidro. No obstante, se puede prever la adición de agua en forma de ácido fluorhídrico ligeramente hidratado. Las cantidades de agua previstas en lo que sigue de la descripción con respecto a la hidrólisis, comprenden las cantidades eventuales de agua presente así como las impurezas de ácido fluorhídrico. En general, inicialmente antes de la etapa de hidrólisis, se utilizan ácidos fluorhídricos que comprenden en total como máximo 0,1 QS (con respecto a la hidrólisis de la función isocianato o fluoruro de carbamoilo), ventajosamente como máximo 0,05, preferentemente como máximo 0,02 QS de agua.

65 Por tanto, es preferible esperar que haya más de un átomo de cloro para ser intercambiados con el átomo de flúor para introducir el agua. El momento del comienzo de la introducción del agua desempeña una función no despreciable sobre el rendimiento final (véanse los ejemplos 3 y 4 en los que se observa una desviación de aproximadamente 20 puntos del rendimiento).

ES 2 265 955 T3

En efecto, se puede seguir la reacción con relación al ácido clorhídrico que de desprende del medio, especialmente cuando se utiliza ácido fluorhídrico puro líquido y cuando solo queda como máximo un solo átomo de cloro para ser intercambiado con el flúor, se puede comenzar a prever añadir el agua que servirá para hidrolizar el fluoruro de carbamilo y prevenir el desprendimiento de fluorofosgeno. En efecto, en ausencia de agua hay tanto más desprendimiento de fluorofosgeno cuanto más tiempo es expuesto el medio de reacción a temperaturas superiores a 30°C, especialmente superiores a 50°C. Debe recordarse que el fluorofosgeno constituye un gas muy agresivo y una impureza muy perjudicial en los ácidos gaseosos y especialmente el ácido clorhídrico.

Por tanto, la introducción de agua tiene un doble efecto:

- en cuanto al avance de la reacción, conviene esperar que el intercambio sea tan completo como sea posible para maximizar el rendimiento,
- en cuanto a la temperatura, es preferible que la introducción del agua intervenga de manera que minimice el tiempo transcurrido en ausencia de agua para el medio de reacción a temperaturas superiores a 50°C.

También es preferible, antes de proceder a la adición de agua, esperar que solo queden 0,5 e incluso 0,2 átomos de cloro para ser intercambiados por molécula. Lo ideal es esperar incluso que la reacción de intercambio esté completa o casi completa. Por completa o casi completa se entiende que como halógeno residual solo hay para intercambiar 0,02 átomos de cloro por molécula de sustrato; esto corresponde a que en el medio o en la parte superior del reactor, y en el transcurso del cuarto de hora final, la liberación de ácido halhídrico por intercambio con flúor no sea detectable por los medios habituales de medición. Como ejemplo de medios habituales de medición, se pueden citar la variación de la presión (por ejemplo, en el caso de la presión autógena) o del volumen (por ejemplo, en el caso de una presión constante), o más generalmente la variación del producto PV, o bien al final de la dosificación de los sustratos no completamente intercambiados residuales, por ejemplo, por CPV (cromatografía de fase vapor).

Por tanto, en la fase del intercambio, según un modo preferido de llevar a cabo la presente invención, se somete el sustrato, halogenado por elementos más pesados que el flúor, en general clorado, a un intercambio, a una temperatura como máximo igual a 50°C, ventajosamente como máximo igual a 40°C, preferentemente a una temperatura como máximo igual a 20°C, más preferentemente a una temperatura inferior al punto de ebullición del ácido fluorhídrico líquido, y esto durante un período suficiente para obtener un intercambio que solo deje un átomo de cloro para ser intercambiado por molécula.

Es deseable que esta primera fase se realice a una temperatura al menos igual a -20°C, ventajosamente a -10°C, preferentemente a -5°C.

Por tanto, esta primera fase se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura comprendida en el intervalo cerrado [-10°C, 40°C], ventajosamente en el intervalo cerrado (es decir, que comprende los extremos) de temperaturas comprendido entre 0 y 40°C ([0, 40]), preferentemente la reacción se termina a una temperatura escogida entre 20°C y 40°C.

Una vez que se consigue el intercambio parcial, que solo deja un átomo de cloro para ser intercambiado (pero es deseable que sólo quede 0,1, ventajosamente como máximo 0,1, preferentemente como máximo 0,02), después de haber llevado eventualmente la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 30°C y 50°C, se comienza a añadir agua, ventajosamente de forma progresiva, y el calor desprendido por la hidrólisis, eventualmente junto a un calor externo, permite en este momento aumentar la temperatura y se alcanza una temperatura comprendida entre aproximadamente 70 y aproximadamente 100°C, en general entre 80 y 90°C.

Si se desea evitar al máximo la emisión de fluorofosgeno, se propone añadir agua a baja temperatura. Así, la adición de agua comienza a una temperatura igual como máximo a 50°C, ventajosamente como máximo igual a 30°C, preferentemente 25°C.

Cuando ha terminado la adición de agua, se puede mantener la mezcla de reacción en este último sector de temperaturas hasta que cese el desprendimiento de dióxido de carbono, pero es preferible es preferido usar una temperatura al menos igual a 70, ventajosamente 80, preferentemente 90°C y como máximo igual a aproximadamente 150°C, ventajosamente a 130°C, preferentemente 120°C. La duración de esta fase de terminación depende de la temperatura de esta fase. De forma habitual, cuanto más elevada sea la temperatura, más corto es el período que permite realizar la obtención del producto. Con carácter indicativo, a 100°C un período de 5 a 8 horas permite obtener un excelente rendimiento.

Según la presente invención, en una realización en discontinuo, se considera que el desprendimiento de dióxido de carbono cesa cuando en las composiciones de los gases de la parte superior del reactor, la proporción de dióxido de carbono no se eleva más de 1% (en valor absoluto) durante ¼ hora; si se actúa a 70°C conviene multiplicar el período por dos.

Siempre que se puedan utilizar cantidades más elevadas de agua (hasta 3, incluso 5 equivalentes, o QS), se utilizan en general como máximo aproximadamente 2 equivalentes. Teniendo en cuenta que la presencia de agua puede perjudicar las operaciones de reciclado y/o tratamiento eventual del ácido fluorhídrico para obtenerlo anhidro, la can-

ES 2 265 955 T3

tividad de agua utilizada es limitada y ventajosamente está comprendida entre 1 y 1,5 veces la cantidad estequiométrica, preferentemente entre 1,05 y 1,4 veces la cantidad estequiométrica, y el valor óptimo se sitúa entre 1,1 y 1,2.

5 Cuando se utiliza el isocianato como producto de partida, que es el caso más frecuente, conviene añadirlo en el ácido fluorhídrico: esto permite una mejor observación del límite bajo de la relación HF/sustrato.

Para evitar cualquier reacción secundaria, es muy importante que la reacción de formación del fluoruro de carbamilo por reacción de ácido fluorhídrico con isocianato se haga mediante adición del isocianato en el ácido fluorhídrico.

10 Esta adición se hace ventajosamente a una temperatura inferior a 10°C.

El experto en la técnica apreciará que esta operación de adición de isocianato en ácido fluorhídrico es completamente compatible con la restricción de mantener una relación elevada entre el ácido fluorhídrico y el isocianato. En efecto, si se hace la mezcla en sentido inverso, se pasa por concentraciones que no respetan esta restricción.

15 La reacción puede ser realizada bajo presión y particularmente bajo la que es propia de la mezcla de reacción. En efecto, el ácido fluorhídrico tiene un punto de ebullición suficientemente bajo para que a la temperatura de reacción, según la presión, pueda pasar parcial o totalmente en fase gaseosa. También, en las fases (sentido temporal) en las que se actúa a una temperatura superior a la de ebullición, es obligado mantener una presión más elevada que la presión atmosférica.

Otra solución consiste en realizar la reacción en presencia de un disolvente. Se pueden utilizar particularmente disolventes aromáticos, especialmente disolventes aromáticos con escasez de electrones, para evitar reacciones entre el fluoruro de carbamilo y el anillo aromático del disolvente. Para este tipo de dilución, son particularmente convenientes los halogenoaromáticos como los diferentes mono-, di- o tri-clorobencenos.

No obstante, el interés de la utilización de estos disolventes no es suficiente para que sean utilizados sistemáticamente; esta utilización solo aporta un interés significativo en la perspectiva de la etapa posterior.

30 Los disolventes aromáticos polares pueden proporcionar igualmente buenos resultados. Pero no son preferidos.

Si se resume lo que ha sido desarrollado con anterioridad, el procedimiento óptimo en discontinuo comprende 3 fases (sentido temporal), a saber:

- 35 • una fase de intercambio a temperatura relativamente baja (véase lo que antecede),
- una fase de subida de la temperatura, fase en la que se sitúa generalmente la adición de agua (véase lo que antecede),
- 40 • una fase de terminación a temperatura relativamente elevada (véase lo que antecede).

Por tanto, según una realización particularmente ventajosa de la presente invención, el procedimiento consiste:

45 a) en añadir el isocianato o halogenuro, ventajosamente fluoruro de carbamilo, en ácido fluorhídrico líquido, ventajosamente si se actúa a presión atmosférica, a una temperatura como máximo igual a aproximadamente 10°C (“aproximadamente” se coloca aquí para indicar que se encuentra como redondeo matemático);

50 b) eventualmente, una vez realizada la adición, se lleva progresivamente la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre la ambiente (aproximadamente 20°C) y aproximadamente 40°C;

55 c) la mezcla de reacción es mantenida en el campo de temperaturas de la etapa precedente (a o b), durante un período suficiente para que haya como máximo 1 solo, ventajosamente como máximo 0,1 átomo de cloro para ser intercambiado con flúor;

60 d) la mezcla de reacción se lleva seguidamente a una temperatura superior a 40°C mientras se añade progresivamente agua. Este agua provoca un aumento de la temperatura que, junto a la operación de calentamiento, conduce a la mezcla de reacción a una temperatura comprendida en el intervalo [70, 150], más frecuentemente el intervalo [70, 100]°C (2 cifras significativas). La mezcla de reacción es mantenida a esta temperatura hasta el momento en que la reacción está acabada, lo que se determina por la ausencia de desprendimiento de dióxido de carbono.

El procedimiento puede ser igualmente realizado de forma continua o en un reactor de tipo “pistón”.

65 Si se actúa de forma continua, es deseable utilizar al menos 2 reactores:

- en el primero, se lleva a cabo la primera fase, a saber, la mezcla y el intercambio; el sustrato y los reactivos son introducidos, ventajosamente de forma continua, y el tiempo de estancia en el reactor se ajusta ventajosamente de manera que solo queden como máximo 0,2, preferentemente como máximo 0,1 átomo de halógeno para ser intercam-

ES 2 265 955 T3

biado, antes de cambiar de reactor, y el campo de temperaturas a considerar es el que se definió para la introducción e intercambio;

• en el segundo reactor, cuando solo haya dos, se introduce agua y se lleva a cabo la reacción a una temperatura al menos igual a 50°C, ventajosamente a 70°C, preferentemente a 90°C, incluso a 100°C, y en general como máximo igual a 170°C, ventajosamente a 150°C y preferentemente a 130°C.

Puede ser ventajoso prever un tercer reactor en el que es introducida el agua y que se situará entre el primero y el segundo; en este tercer reactor, cuya temperatura se situará entre la temperatura del primer reactor y del “segundo”, ventajosamente entre 40 y 130°C, tendrá lugar el comienzo de la hidrólisis, y por tanto la introducción del agua; hidrólisis que será completada en el “segundo” reactor. Esta adición de un reactor intermedio entre el primero y el segundo permite particularmente trabajar en el sector elevado de la temperatura de acabado (ventajosamente de 90 a 150°C, preferentemente de 100 (2 cifras significativas) a 130°C).

Según otro modo de realización de la invención, el procedimiento se puede realizar en un reactor de tipo pistón, el cual se comporta teóricamente como una infinidad de reactores elementales de volumen δV que se desplazan en un reactor en general de sección constante, como un pistón en un cilindro y que es sometido en el transcurso de su desplazamiento a las condiciones, adiciones y transformaciones a que se somete el medio de reacción en un reactor que funcione de manera discontinua.

La forma de estos reactores de tipo pistón es en general cilíndrica, lo que implica una sección circular, aunque se pueden concebir otras secciones (por ejemplo, elíptica o poligonal). Así, por ejemplo, a la entrada, el medio de reacción está constituido por ácido fluorhídrico, el eventual disolvente y el sustrato, que cuando ha sido sometido a un desplazamiento correspondiente al tiempo necesario para una reposición suficiente (véase lo que antecede), inicia entonces en el curso de su desplazamiento la fase de elevación de la temperatura en el transcurso de la cual es añadida agua, seguido del desplazamiento del medio correspondiente y a continuación la etapa de acabado. Para tener en cuenta la existencia de una fase gaseosa a las presiones de trabajo más habituales, es preferible prever que la parte superior del reactor sea gaseosa y, por tanto, que el reactor no está completamente relleno de líquido, lo que implica que solo la parte líquida del reactor podrá ser asimilada en alguna medida a un reactor tipo pistón.

Como se mencionó al comienzo de la presente descripción, la presente invención prevé esencialmente como sustrato isocianatos y derivados de isocianato (halogenuro de carbamoilo) que presentan a la vez un anillo arílico portador del átomo de nitrógeno de la función isocianato o de la función halogenuro de carbamoilo, y un átomo de carbono, de naturaleza sp^3 , perhalogenado, en general perclorado, con el fin de ser transformado en carbono perfluorado.

Este átomo de carbono debe estar situado en una posición próxima a un doblete que se supone que estabiliza los carbocationes (sin que el mecanismo de la reacción implique necesariamente la formación de un carbocatión; el solicitante no conoce bien los mecanismos de este intercambio). Este doblete puede ser también una insaturación y especialmente se prevé en este caso que sean átomos de carbono de naturaleza sp^3 que están en posición benfílica con respecto a un anillo aromático y, en particular, los átomos de carbono sp^3 directamente unidos al anillo arílico de la definición.

El doblete puede estar igualmente suministrado por un átomo anfígeno y estar situado en posición alfa de un enlace doble susceptible de activar el intercambio cloro/fluor sobre dicho átomo sp^3 . Este tipo de conjugación está explicado en la solicitud de patente europea EP 729930 a nombre del solicitante. En lo que les afecta, los derivados activables por la presencia de una insaturación, y más generalmente de un enlace doble, son descritos en la solicitud WO 97/43231.

Según la presente invención, es altamente deseable que el anillo aromático portador del átomo de nitrógeno de la función isocianato o de la función halogenuro de carbamoilo no porte funciones nitradas. En efecto, las funciones nitradas, o nitro, perjudican la reacción conduciendo a muchos subproductos.

Más generalmente, es preferible que la molécula del sustrato no comprenda ninguna función nitro. El átomo de carbono alifático que va a ser sustituido es en general un trihalogenometilo que conducirá a un trifluorometilo.

El número total de átomos de carbono de la molécula es ventajosamente igual como máximo a 25, preferentemente 15.

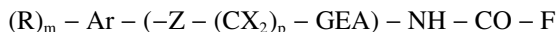
Es preferible que el anillo aromático esté escaso de electrones, es decir, que sin tener en cuenta la función de nitrógeno asociada a la función isocianato o a las funciones derivadas, en que la suma de las constantes de Hammett σ_p de los sustituyentes de dicho anillo es superior a 0, ventajosamente superior o igual a 0,15, más preferentemente 0,25.

Para las constantes de Hammett, se podrá acudir al libro de referencia sobre Química Orgánica, a saber, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, de Jerry March, publicado por John Wiley and Sons en 1985.

El átomo de carbono sp^3 portador de halógenos que van a ser intercambiados comprende al menos 2 halógenos.

ES 2 265 955 T3

Los sustratos utilizables, en su forma de fluoruro de carbamilo, según la presente invención, pueden ser preferentemente de fórmula:



En esta fórmula, la parte de anilina correspondiente tiene la fórmula:

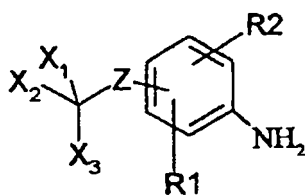


en las cuales:

- ☐ Ar es un anillo aromático, preferentemente homocíclico;
- ☐ Los X, iguales o diferentes, representan un átomo de flúor o un radical de fórmula C_nF_{2n+1} , en la que n es un número entero como máximo igual a 5, preferentemente 2;
- ☐ p representa un número entero como máximo igual a 2;
- ☐ GEA representa un grupo hidrocarbonado, un grupo atractor de electrones cuyas eventuales funciones son inertes en las condiciones de la reacción, ventajosamente flúor, o un resto perfluorado de fórmula C_nF_{2n+1} , en la que n es un número entero como máximo igual a 8, ventajosamente 5;
- ☐ el número total de átomos de carbono de $-(CX_2)_p$ -GEA está ventajosamente comprendido entre 1 y 15, preferentemente entre 1 y 10;
- ☐ m es 0 o un número entero escogido en el intervalo cerrado (es decir, que comprende los extremos) de 1 a 4;
- ☐ R es un sustituyente inerte en las condiciones de actuación, ventajosamente escogido entre halógenos ventajosamente ligeros (es decir, cloro y flúor) y radicales hidrocarbonados, preferentemente alquilo, arilo, alquilanfígenilo (como aquiloxilo), arilanfígenilo (como ariloxilo);
- ☐ Z representa un enlace sencillo, un átomo anfígeno ventajosamente ligero (azufre y oxígeno).

Es preferido que Ar sea ventajosamente monocíclico, preferentemente de 6 miembros.

En particular, la anilina correspondiente al sustrato puede responder a la fórmula:



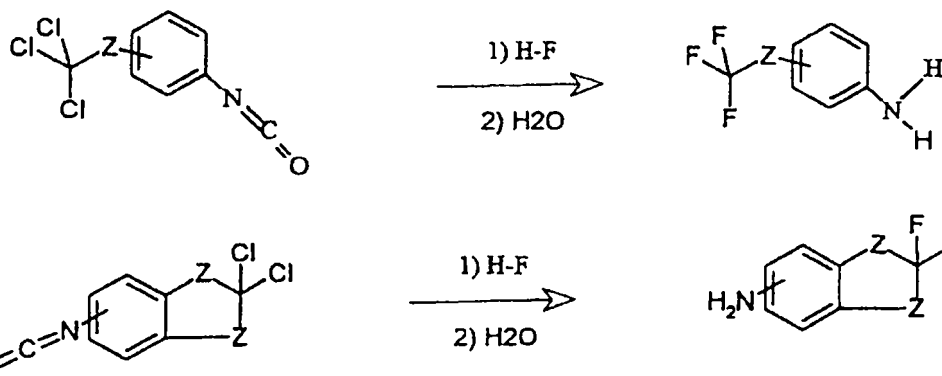
en la cual:

- ☐ Z representa un enlace sencillo, un átomo anfígeno, o X_1 , X_2 y X_3 representan halógenos iguales o diferentes, con la condición de que al menos 2 halógenos sean diferentes de flúor.
- ☐ R_1 y R_2 son sustituyentes entre halógenos, alquilos, arilos o nitrilos.

El radical X_3 puede ser un grupo atractor de electrones que no interfiera con la reacción, y particularmente puede ser un grupo perfluorado, generalmente designado en el campo de la técnica R_f .

ES 2 265 955 T3

El compuesto sustrato puede ser particularmente de la fórmula (los sustituyentes eventuales inertes en las condiciones de la reacción no figuran) de los compuestos de las ecuaciones siguientes:



En la 2ª ecuación, los Z, iguales o diferentes, representan un anfígeno ventajosamente ligero (azufre y especialmente oxígeno).

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

Se introduce en un reactor HF (9 moles) a una temperatura de -5°C. Se introduce seguidamente el isocianato de triclorometilfenilo (1 mol) que se desea transformar, y la fluoración dura 1 hora 30 minutos, a una temperatura de 20°C.

Se realiza una operación de terminación a la temperatura de 45°C durante 2 horas. Se observa que quedan entonces menos de 0,1 átomo de cloro por ser intercambiado.

Se añade agua (1,05 moles); en 1 hora la temperatura se eleva a 80°C.

Se calienta seguidamente para llevar y mantener la temperatura a 90°C durante 2 horas.

El rendimiento aislado después de la neutralización y destilación es de 93%.

Ejemplo 2

(Comparativo)

Efecto de la insuficiencia de HF

Se introduce en un reactor HF (3,45 moles) a una temperatura de -0°C. El HF se calienta a 10°C; se introduce seguidamente el isocianato de triclorometilfenilo (0,54 moles, 127,7 g) que se desea transformar, y la fluoración dura 2 horas a una temperatura de 10°C.

Así, durante la introducción, la relación HF/fluoruro de carbamilo es igual a 5,4, y después de completar el intercambio, es de solo 2,4.

El medio de reacción se calienta a 100°C, durante la elevación de la temperatura entre 70 y 80°C, se introducen 0,81 moles de agua. La reacción de hidrólisis se continúa 1 hora y 30 minutos a 100°C. Seguidamente el medio de reacción se enfría a 10°C, se enfría sobre una mezcla de hielo y agua, se neutraliza mediante una solución acuosa de potasa, se extrae pTFMA con diclorometano. La solución de diclorometano contiene 52 g de pTFMA, es decir, un rendimiento de 60%.

Ejemplo 3

Función del momento en que se introduce agua

Se introducen en un reactor agua (0,614 moles) y HF (5,05 moles) a una temperatura de 0°C. La mezcla se calienta a 10°C. Seguidamente se introduce, en aproximadamente 15 minutos, el isocianato de triclorometilfenilo (0,414 moles, 97,9 g) que se desea transformar manteniendo la temperatura a 10°C. La fluoración se continúa 1 hora a una temperatura de 10°C.

ES 2 265 955 T3

El medio de reacción se calienta a 100°C. La reacción de hidrólisis se continúa 1 hora a 100°C. Seguidamente el medio de reacción se enfría a 10°C, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se neutraliza mediante una solución acuosa de potasa y se extrae pTFMA con diclorometano. La solución de diclorometano se analiza por HPLC y contiene 49 g de pTFMA, es decir, un rendimiento de 73,5%.

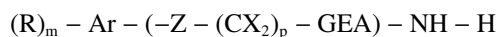
Ejemplo 4

Se introduce en un reactor HF (6,62 moles) a una temperatura de -0°C. El HF se calienta a 10°C. Se introduce seguidamente, en aproximadamente 15 minutos, el isocianato de triclorometilfenilo (0,544 moles, 128,6 g) que se desea transformar, y la fluoración dura 1 hora a una temperatura de 10°C.

El medio de reacción se lleva progresivamente a 100°C. Cuando la temperatura alcanza los 70°C, se comprueba que el intercambio está completo (es decir, que el Cl residual es inferior a 2% en equivalente). Se introducen 0,88 moles de agua durante la elevación de la temperatura entre 70 y 90°C. La reacción de hidrólisis se continúa 1 hora a 100°C. Seguidamente el medio de reacción se enfría a 10°C, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se neutraliza por medio de una solución acuosa de potasa y se extrae pTFMA con diclorometano. La solución de diclorometano se concentra por evaporación del diclorometano. Se obtienen 92,3 g de un aceite que contiene 93,7% de pTFMA, es decir, un rendimiento superior a 98,6%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de compuestos que comprenden a la vez un átomo de carbono perfluorado y una función anilina en la que se trata un fluoruro de carbamoilo arílico, que comprende en su molécula al menos un átomo de carbono alifático perhalogenado en una posición próxima a un doblete que se supone que estabiliza los carbocationes y el cual porta al menos 1, ventajosamente al menos 2 átomos de halógenos para ser intercambiados con el flúor, poniendo en contacto dicho fluoruro de carbamoilo arílico con ácido fluorhídrico y agua en fase líquida, **caracterizado** porque comprende la etapa de poner en contacto dicho fluoruro de carbamoilo con ácido fluorhídrico, manteniendo la relación de ácido fluorhídrico a fluoruro de carbamoilo durante la reacción en un valor al menos igual a 4, preferentemente 5, y porque dicha relación es como máximo igual a 11 y porque la adición de agua a la mezcla de reacción solo se produce después de que solo quede como máximo un solo halógeno por molécula de sustrato que va a ser intercambiado con flúor.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la relación de ácido fluorhídrico a fluoruro de carbamoilo es al menos igual a 6.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la relación de ácido fluorhídrico a fluoruro de carbamoilo es como máximo igual 10, más preferentemente 8.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque dicho fluoruro de carbamoilo se forma *in situ* mediante la adición de un isocianato al ácido fluorhídrico líquido, a una temperatura como máximo igual a 10°C.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la temperatura es mantenida a un valor como máximo igual a 40°C hasta el momento en que solo queda como máximo un átomo de halógeno para ser intercambiado con flúor, ventajosamente como máximo 0,1 átomo.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la adición de agua se produce a una temperatura comprendida entre 10°C y 90°C.
7. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la adición de agua comienza a una temperatura como máximo igual a 50°C, ventajosamente como máximo igual a 30°C.
8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque una vez que ha terminado la adición de agua, la mezcla de reacción es mantenida a una temperatura al menos igual a 80°C y como máximo igual a 130°C y hasta que cese el desprendimiento de dióxido de carbono.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la cantidad de agua introducida en la mezcla de reacción es igual a un valor comprendido entre 1 vez y 1,5 veces la cantidad estequiométrica necesaria para la hidrólisis de la función de fluoruro de carbamoilo.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9, **caracterizado** porque el procedimiento es realizado de forma continua y porque, cuando se introduce el agua, la temperatura del medio de reacción es al menos igual a 70°C, ventajosamente 90°C, preferentemente 100°C.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9, **caracterizado** porque el procedimiento se realiza de forma continua y porque se utilizan al menos 2 reactores:
- en el primero, se lleva a cabo la primera fase, a saber, la mezcla y el intercambio; el sustrato y los reactivos son introducidos, ventajosamente de forma continua, y el tiempo de estancia en el reactor se ajusta ventajosamente de manera que solo queden como máximo 0,2, preferentemente como máximo 0,1 átomo de halógeno para ser intercambiado, antes de cambiar de reactor, y el campo de temperaturas a considerar es el que se definió para la introducción e intercambio;
 - en el segundo reactor, cuando solo haya dos, se introduce agua y se lleva a cabo la reacción a una temperatura al menos igual a 50°C, ventajosamente a 70°C, preferentemente a 90°C, incluso a 100°C, y en general como máximo igual a 170°C, ventajosamente a 150°C y preferentemente a 130°C.
12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en un reactor de tipo pistón.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la parte de anilina correspondiente al fluoruro de carbamoilo responde a la fórmula:

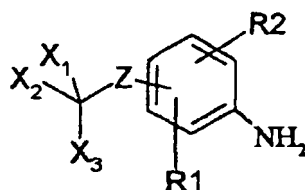


ES 2 265 955 T3

en la cual:

- ☐ Ar es un anillo aromático, preferentemente homocíclico;
- 5 ☐ los X, iguales o diferentes, representan un átomo de flúor o un radical de fórmula C_nF_{2n+1} , en la que n es un número entero como máximo igual a 5, preferentemente 2;
- ☐ p representa un número entero como máximo igual a 2;
- 10 ☐ GEA representa un grupo hidrocarbonado, un grupo atractor de electrones cuyas eventuales funciones son inertes en las condiciones de la reacción, ventajosamente flúor, o un resto perfluorado de fórmula C_nF_{2n+1} , en la que n es un número entero como máximo igual a 8, ventajosamente 5;
- 15 ☐ el número total de átomos de carbono de $-(CX_2)_p$ -GEA está ventajosamente comprendido entre 1 y 15, preferentemente entre 1 y 10;
- ☐ m es 0 o un número entero escogido en el intervalo cerrado (es decir, que comprende los extremos) de 1 a 4;
- 20 ☐ R es un sustituyente inerte en las condiciones de actuación, ventajosamente escogido entre halógenos ventajosamente ligeros (es decir, cloro y flúor) y radicales hidrocarbonados, preferentemente alquilo, arilo, alquylanfígenilo (como aquiloxilo), arilanfígenilo (como ariloxilo);
- 25 ☐ Z representa un enlace sencillo, un átomo de anfígeno ventajosamente ligero (azufre y oxígeno).

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la parte de anilina correspondiente al fluoruro de carbamoilo responde a la fórmula:



en la cual:

- 40 ☐ Z representa un enlace sencillo, un átomo de anfígeno, o X_1 , X_2 y X_3 representan halógenos iguales o diferentes, con la condición de que al menos 2 halógenos sean diferentes de flúor.
- ☐ R_1 y R_2 son sustituyentes entre halógenos, alquilos, arilos o nitrilos.
- 45 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la parte de anilina correspondiente al fluoruro de carbamoilo es p-trifluorometilanilina.