



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2000/03/08
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2001/09/08

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07C 49/76, C07C 2/86, C07D 307/80,
C07C 221/00, C07C 49/784, C07D 213/73, C07C 45/68,
C07C 47/546, C07C 319/20, C07C 15/14, C07C 231/12,
C07C 22/08, C07C 255/50, C07C 253/30, C07C 41/30,
C07C 17/272, C07D 333/22, C07C 323/22,
C07C 225/22, C07C 43/205

(71) Demandeur/Applicant:
RHODIA CHIMIE, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
GENET, JEAN-PIERRE, FR;
SAVIGNAC, MONIQUE, FR;
GALLAND, JEAN-CHRISTOPHE, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE POLYAROMATIQUE
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF A POLYAROMATIC COMPOUND

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé polyaromatique comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques. Le procédé de l'invention qui consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un acide arylboronique et/ou ses dérivés, en présence d'une base et d'une quantité efficace d'un catalyseur au nickel est caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction, dans un solvant réactionnel qui est l'eau éventuellement en mélange avec un solvant organique et en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de nickel ligandé par au moins une phosphine hydrosoluble.



ABREGE DU CONTENU TECHNIQUE DE L'INVENTION

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé polyaromatique comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques.

Le procédé de l'invention qui consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un acide arylboronique et/ou ses dérivés, en présence d'une base et d'une quantité efficace d'un catalyseur au nickel est caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction, dans un solvant réactionnel qui est l'eau éventuellement en mélange avec un solvant organique et en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de nickel ligandé par au moins une phosphine hydrosoluble.

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE POLYAROMATIQUE.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un
5 composé polyaromatique.

L'invention vise en particulier un composé de type biphényle.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend "par composé
aromatique polycyclique", un composé comprenant au moins un enchaînement de
10 deux cycles aromatiques, carbocycliques et/ou hétérocycliques.

Par "composé aromatique", on entend la notion classique d'aromaticité
telle que définie dans la littérature, notamment par Jerry MARCH, Advanced
Organic Chemistry, 4^{ème} édition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 40 et
suivantes.

15 D'une manière simplifiée, on désignera par l'expression "aryle" tous les
composés aromatiques que ce soient des composés aromatiques
carbocycliques ou des composés aromatiques hétérocycliques.

Des structures de type biaryle se rencontrent dans de nombreuses
20 molécules utilisées dans le domaine agrochimique notamment dans des
herbicides, pesticides ou dans le domaine pharmaceutique. En particulier, on
recherche un procédé de préparation de composés de type alkylbiphényle ou
cyanobiphényle.

Il est décrit par Miyaura Norio [Tetrahedron Letters 37, (17), pp. 2993-6
25 (1996)], la préparation de composés de type biphényle selon la réaction de
Suzuki qui consiste à faire réagir un acide arylboronique et un composé
chloroaromatique, en présence d'un catalyseur au nickel, NiCl₂ (dppf), de
phosphate de potassium, de butyllithium dans le dioxane.

Ledit procédé permet de faire appel à un composé chloroaromatique
30 plus intéressant d'un point de vue économique qu'un réactif de type
bromoaromatique mais il présente l'inconvénient d'être conduit dans un
solvant organique.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé de
préparation de composés de type biaryle en milieu aqueux ou hydro-
35 organique.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente
invention, un procédé de préparation d'un composé aromatique polycyclique

comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques qui consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un acide arylboronique et/ou ses dérivés, en présence d'une base et d'une quantité efficace d'un catalyseur au nickel caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction, dans un solvant réactionnel qui est l'eau éventuellement en mélange avec un solvant organique et en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de nickel ligandé par au moins une phosphine hydrosoluble.

10 Conformément au procédé de l'invention, on a trouvé qu'il était possible d'effectuer une réaction de couplage d'un acide arylboronique et d'un composé halogénoaromatique, en présence d'eau dans la mesure où l'on mettait en oeuvre un catalyseur à base de nickel ligandé par une phosphine hydrosoluble.

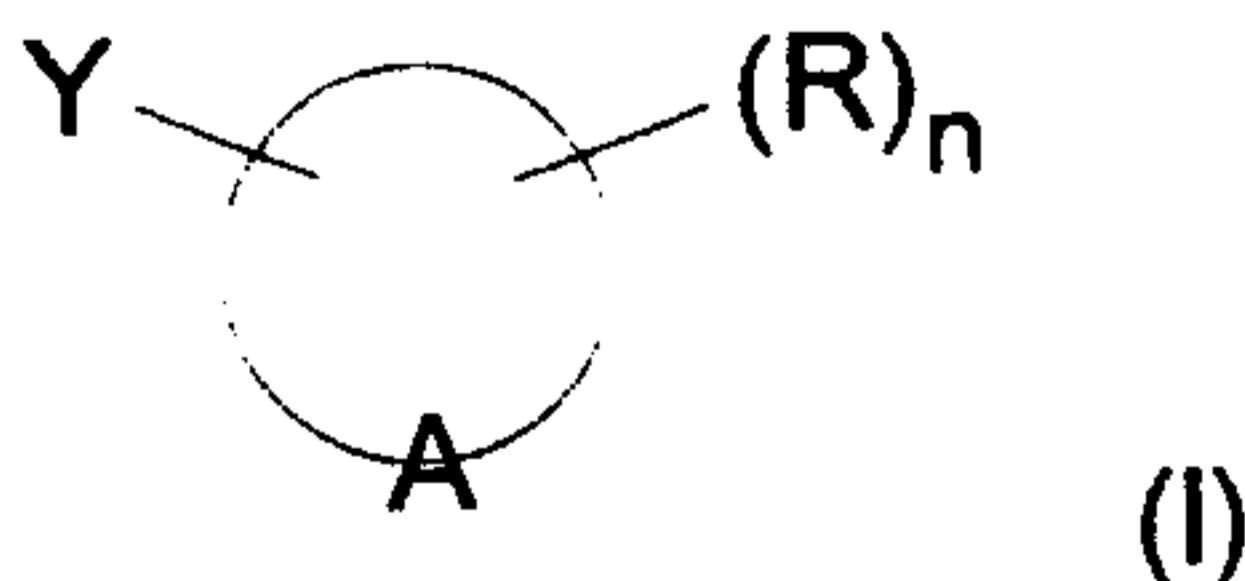
15 Il importe selon l'invention que la phosphine soit hydrosoluble.

Un premier mode de réalisation de l'invention consiste à préparer in situ un complexe du nickel avec la phosphine hydrosoluble, par mise en oeuvre par voie séparée dans le milieu réactionnel d'un sel de nickel ou d'un complexe de nickel et d'une phosphine hydrosoluble.

20 Une autre variante du procédé de l'invention est de préparer au préalable, extemporanément ce type de complexe puis de l'introduire dans le milieu réactionnel.

Un avantage du procédé de l'invention est de faire appel à un catalyseur à base de nickel moins coûteux que les catalyseurs au palladium qui sont le plus souvent utilisés dans les réactions de couplage d'un acide arylboronique et d'un composé halogénoaromatique. De plus le nickel est un métal qui s'insère facilement dans la liaison C(aromatique)-Cl

Plus précisément, le composé aromatique porteur d'au moins un groupe partant désigné par la suite "composé halogénoaromatique" répond à la formule générale (I) :



dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂-R, dans lequel R est un groupe hydrocarboné,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

5 Dans la formule du groupe ester sulfonique, R est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R 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 méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R représentant un groupe trifluorométhyle.

15 Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome ou de chlore.

L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques répondant à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- 20
- . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - . un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

On précisera, sans pour autant limiter la portée de l'invention, que le reste A éventuellement substitué représente, le reste :

25 1° - d'un composé carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé carbocyclique polycyclique", on entend :

- 30
- . un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,
 - . un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

2° - d'un composé hétérocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé hétérocyclique polycyclique", on définit :

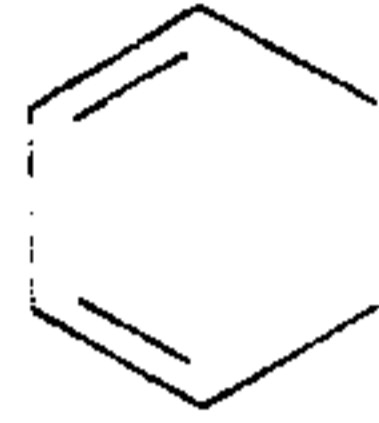
- 35
- . un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,

4

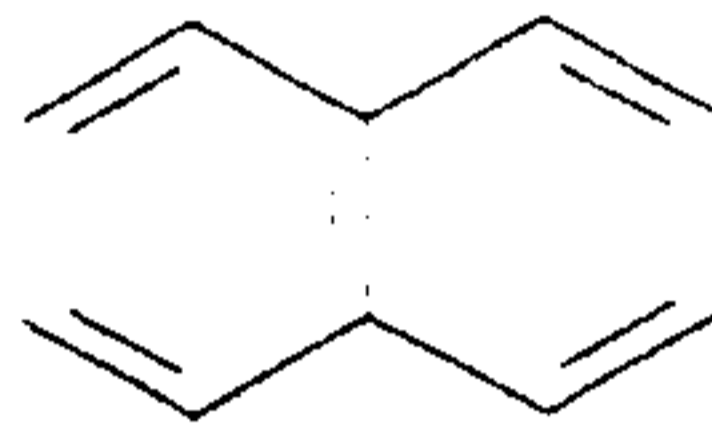
un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un
5 des cycles suivants :

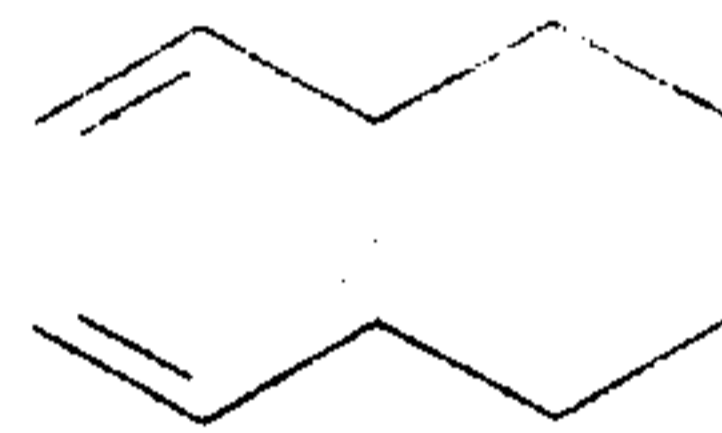
- un carbocycle aromatique :



10 - un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques :

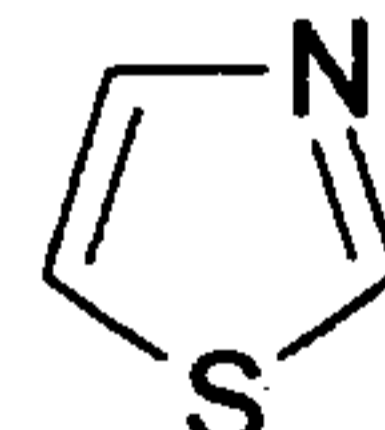
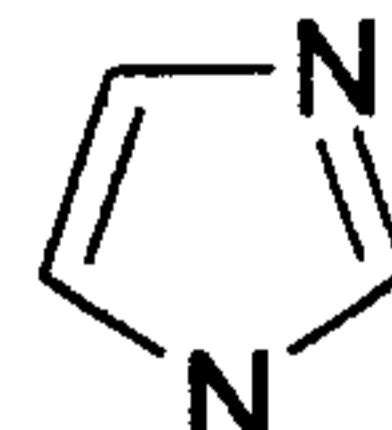
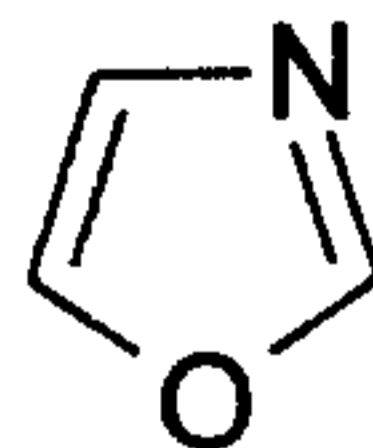
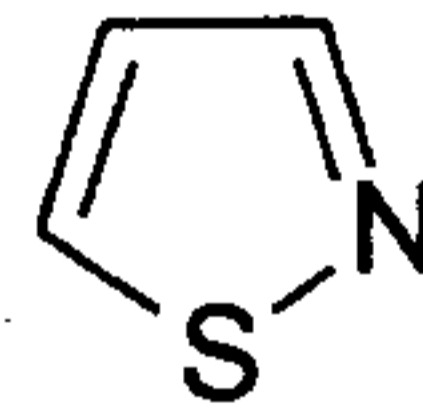
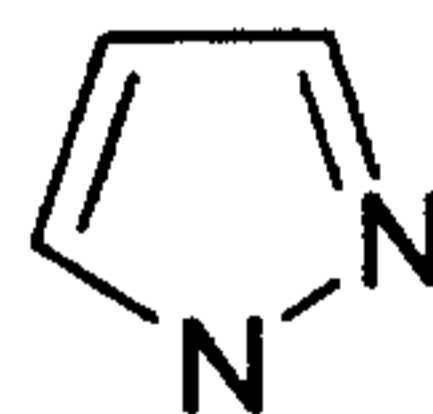
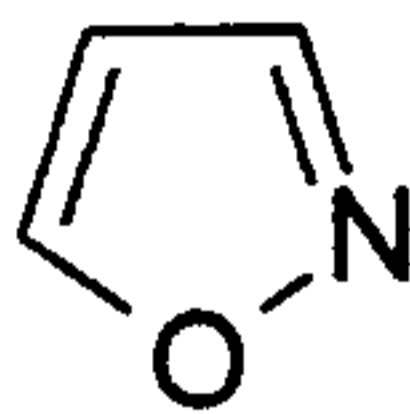
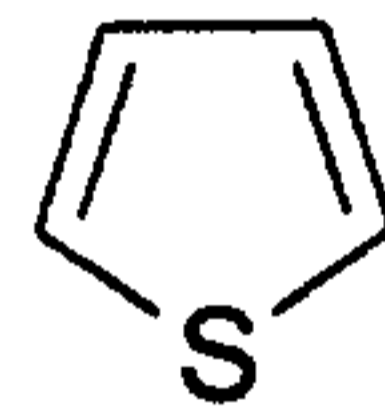
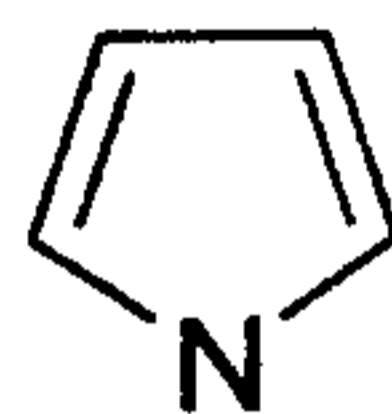
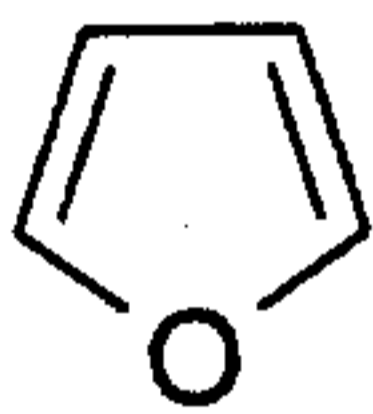


- un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un
15 deux est aromatique :

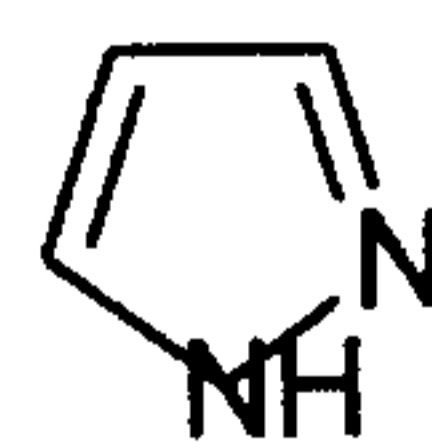
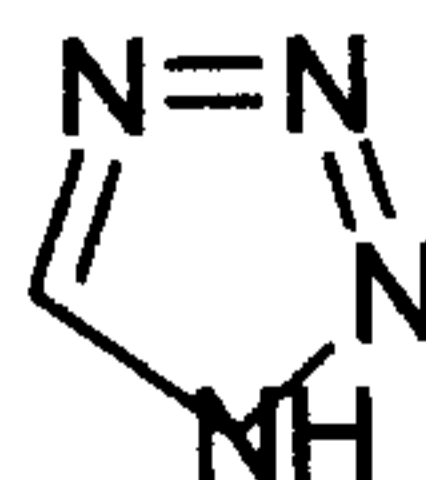
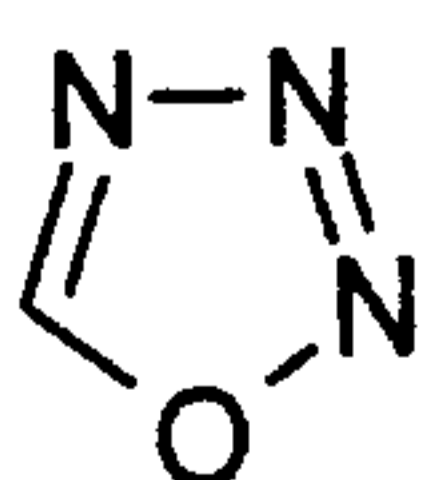
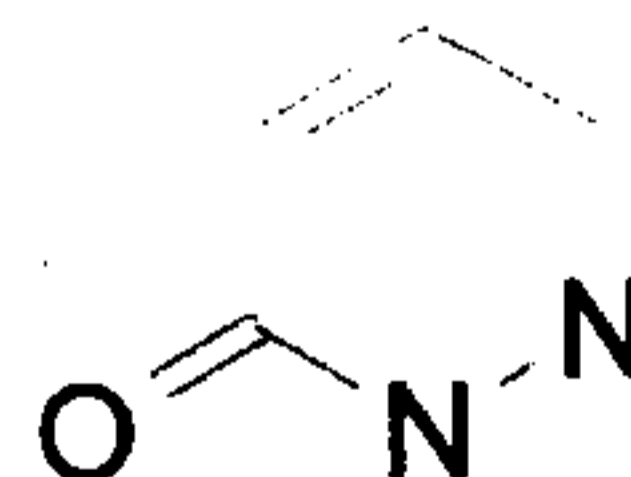
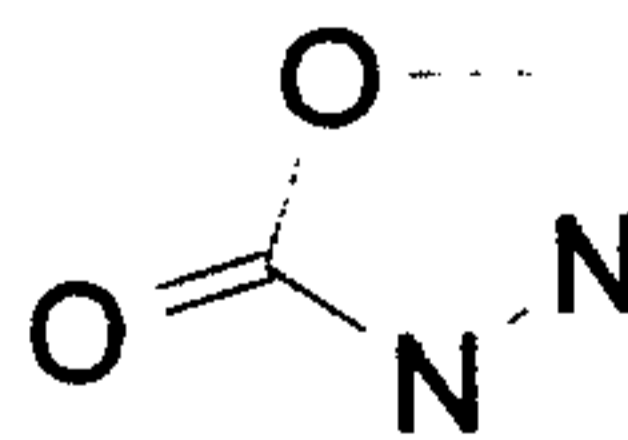
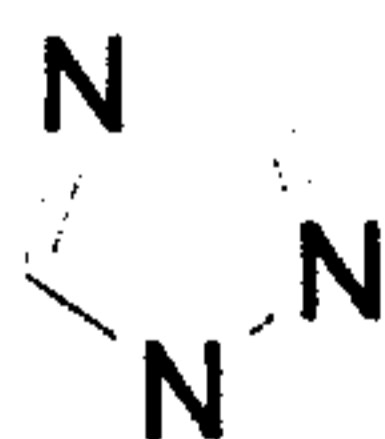


15

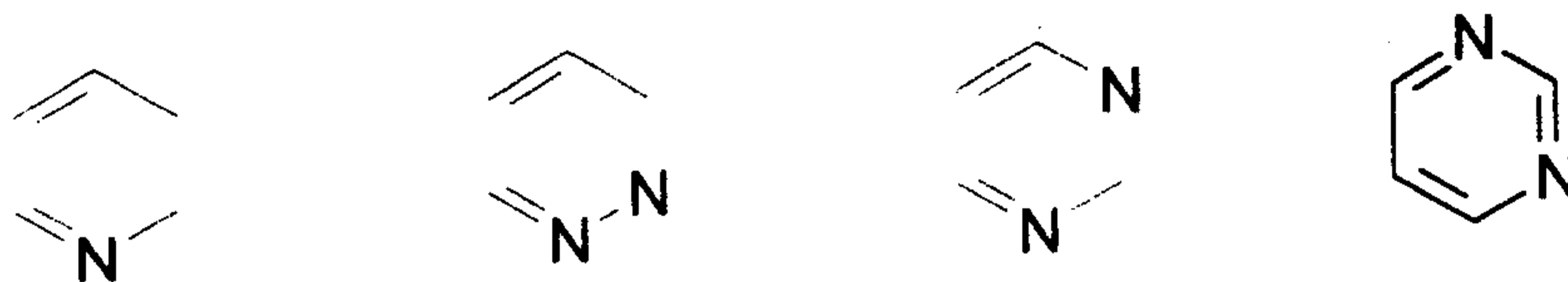
- un hétérocycle aromatique :



20

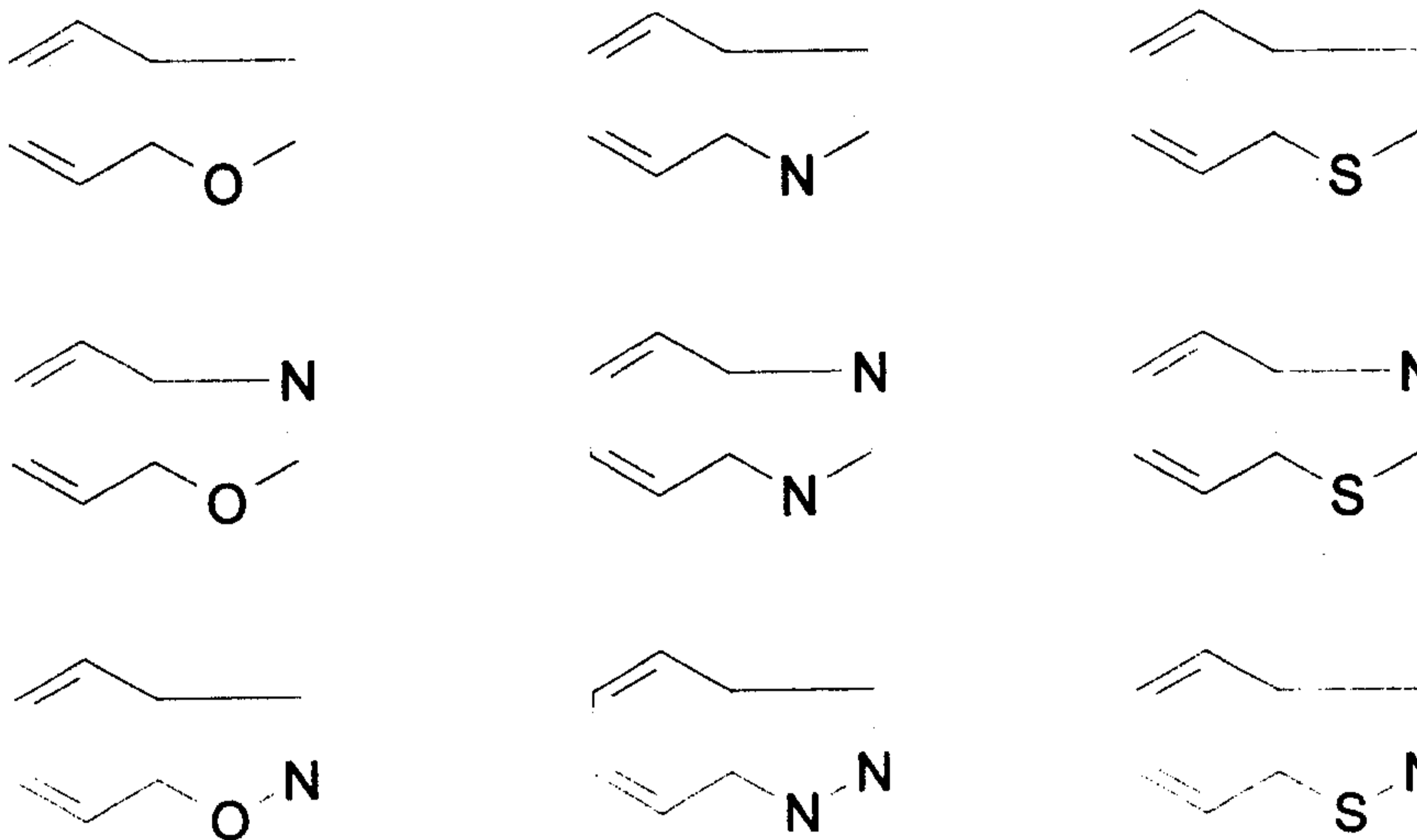


5

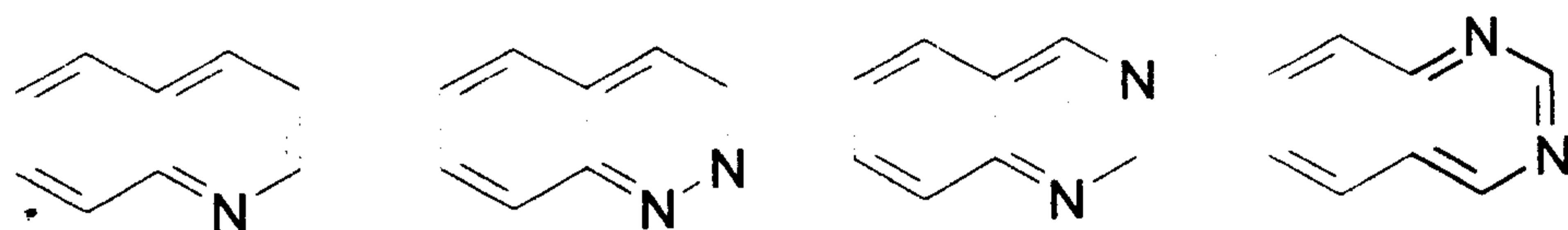


- un bicyclic aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique :

5



10

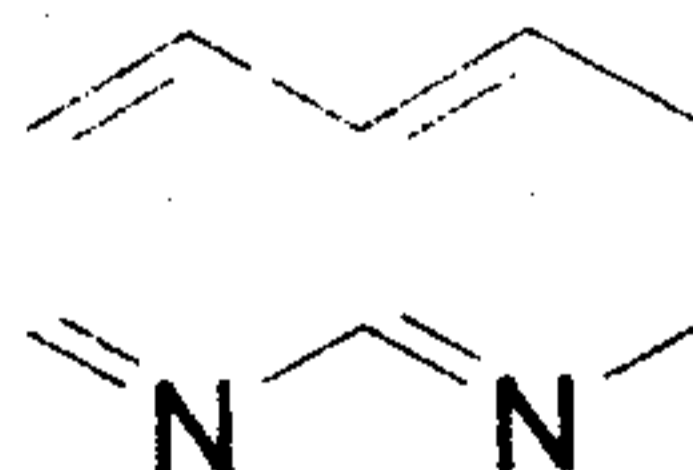


- un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle :

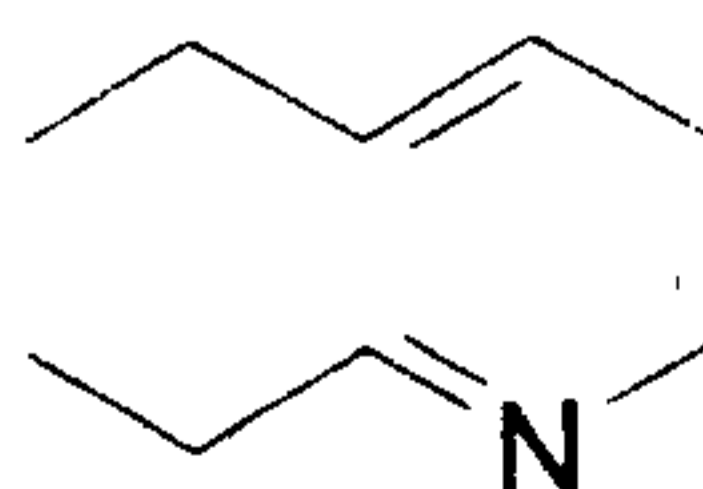
15



- un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques :



20 - un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique :



- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique :



Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un composé halogénoaromatique de formule (I) dans laquelle A représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

Le composé aromatique de formule (I) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants sur un noyau aromatique.

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

Le ou les groupes R, identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

. un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,

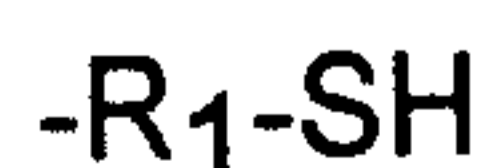
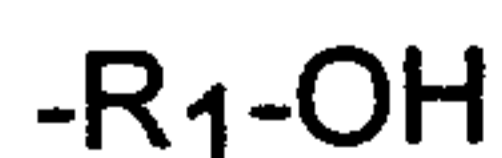
. un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,

. un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,

. un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,

. un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,

. un groupe de formule :



- 5
- R₁-CHO
 - R₁-N=C=O
 - R₁-N=C=S
 - R₁-NO₂
 - R₁-CN
 - R₁-N(R₂)₂
 - R₁-CO-N(R₂)₂
 - R₁-SO₃M
 - R₁-SO₂M

10

 - R₁-X
 - R₁-CF₃

15 dans lesdites formules, R₁ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R₂ ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de

20 chlore, de brome ou de fluor.

La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés halogénoaromatiques répondant à la formule (I) dans laquelle le ou les groupes R représentent :

- 25 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- 30 . un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe de formule :

- 35
- R₁-OH
 - R₁-N-(R₂)₂
 - R₁-SO₃M

dans lesdites formules, R₁ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à

6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R_2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un

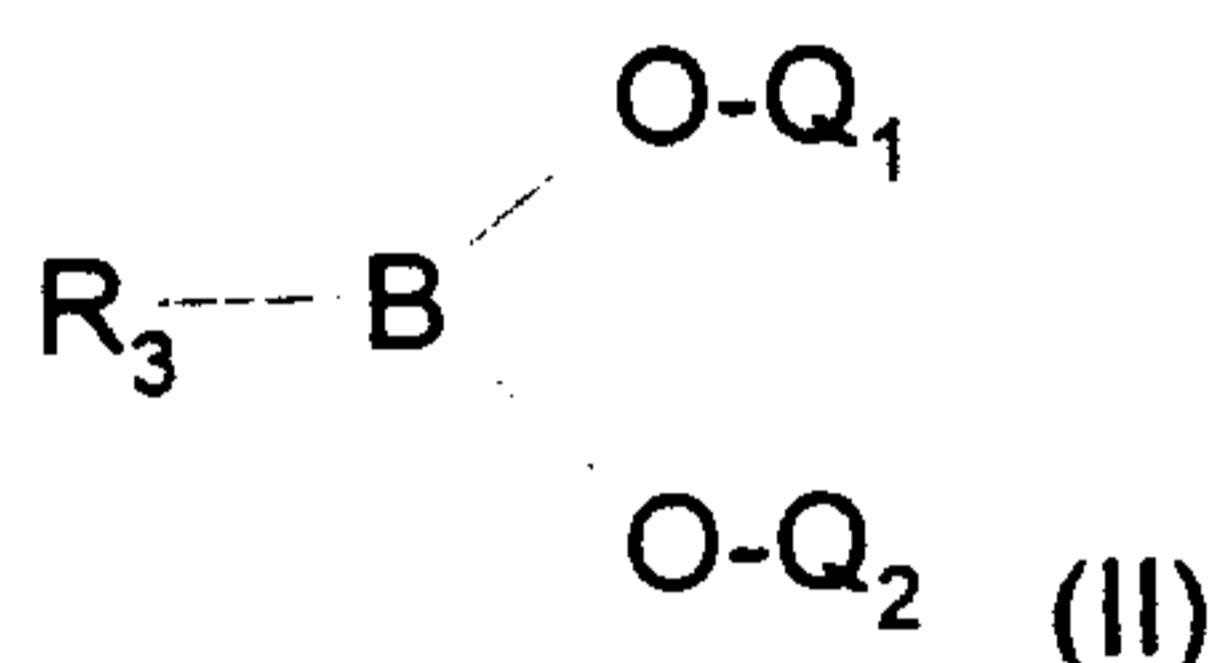
5 atome d'hydrogène ou un atome de sodium.

Dans la formule (I), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

Comme exemples de composés répondant à la formule (I), on peut citer notamment la 4-chloroacétophénone, le 4-chlorobenzaldéhyde, la 4-chlorobenzophénone, le 4-chlorobenzaldéhyde, le 4-chlorotoluène, le 1-chloro-4-trifluorométhylbenzène, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-amino-3-chloro-naphtalène, le 2-chloro-3-aminopyridine, le 2-chlorobenzonitrile.

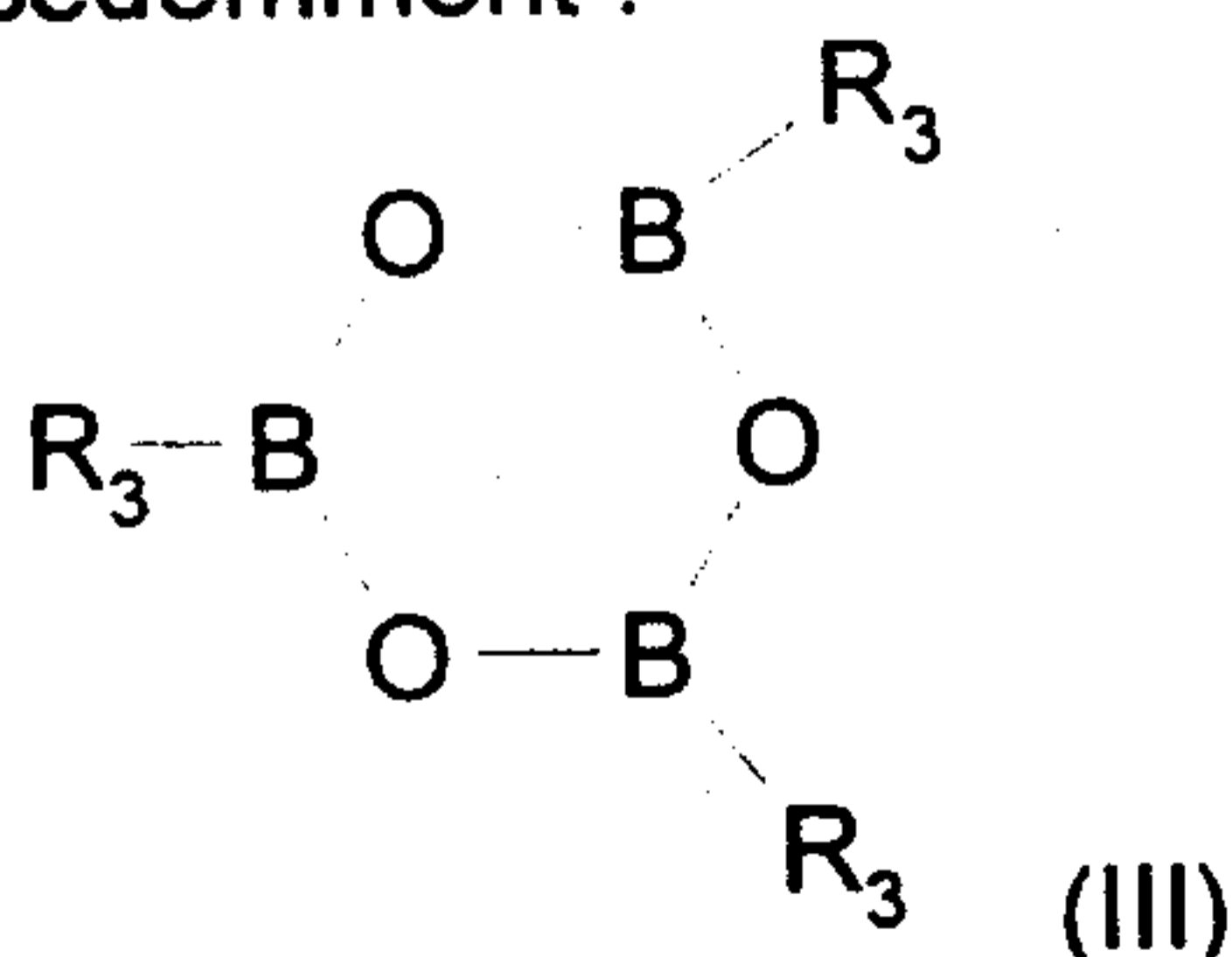
Selon l'invention, le composé halogénoaromatique de formule (I) réagit avec l'acide arylboronique qui répond à la formule :

15



dans laquelle :

- R_3 représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 20 - Q_1, Q_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe R_3 ,
- ou Q_1 et Q_2 peuvent être reliés entre eux par un groupe alkylène ou alkylènedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 25 - ou Q_1 et Q_2 peuvent être reliés entre eux par -O-B-O- pour former un groupe boroxine répondant à la formule (III) dans lequel R_3 a la signification donnée précédemment :



Plus précisément, l'acide arylboronique répond à la formule (II) ou (III) dans lesquelles le groupe R_3 représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique. Ainsi, R_3 peut prendre les significations données précédemment

30

pour A. Toutefois, R_3 représente plus particulièrement un groupe carbocyclique tel qu'un groupe phényle, naphthyle ou un groupe hétérocyclique tel qu'un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, pyrazinyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle ou thiényle.

5 Le cycle aromatique peut être également substitué. Le nombre de substituants m est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent m est égal à 0 ou 1. On peut se référer à la définition de R pour des exemples de substituants.

10 Les substituants préférés sont les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe cyano, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

15 En ce qui concerne Q_1 , Q_2 , identiques ou différents, ils représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique acyclique, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, saturé ou comprenant une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée.

Q_1 , Q_2 représentent préférentiellement un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 ou un groupe alkényle ayant de 2 à 10 atomes de carbone, de préférence, un groupe vinyle ou 1-méthylvinyle,

20 Q_1 , Q_2 peuvent prendre les significations données pour R_3 et en particulier tout cycle peut également porter un substituant tel que décrit précédemment.

R_3 représente préférentiellement un groupe phényle.

25 On ne sortira pas du cadre de la présente invention à faire appel aux dérivés des acides arylboroniques tels que les anhydrides et les esters et plus particulièrement les esters d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 Comme exemples d'acides arylboroniques, on peut citer notamment : l'acide benzèneboronique, l'acide 2-thiophèneboronique, l'acide 3-thiophèneboronique, l'acide 4-méthylbenzèneboronique, l'acide 3-méthylthiophène-2-boronique, l'acide 3-aminobenzèneboronique, l'acide hémisulfate 3-aminobenzèneboronique, l'acide 3-fluorobenzèneboronique, l'acide 4-fluorobenzèneboronique, l'acide 2-formylbenzèneboronique, l'acide 3-formylbenzèneboronique, l'acide 4-formylbenzèneboronique, l'acide 2-méthoxybenzèneboronique, l'acide 3-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-chlorobenzèneboronique, l'acide 5-chlorothiophène-2-boronique, l'acide benzo[b]furane-2-boronique, l'acide 4-carboxybenzèneboronique, l'acide 2,4,6-triméthylbenzèneboronique, l'acide 3-nitrobenzèneboronique, l'acide 4-(méthylthio)benzèneboronique, l'acide 1-naphtalèneboronique, l'acide 2-naphtalèneboronique, l'acide 2-méthoxy-1-

naphtalèneboronique, l'acide 3-chloro-4-fluorobenzèneboronique, l'acide 3-acétamidobenzèneboronique, l'acide 3-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 4-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 2,4-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique, l'acide 4,4'-biphényldiboronique, et les esters et anhydrides de tels acides.

La quantité des réactifs mis en œuvre est telle que le rapport molaire acide arylboronique / composé halogénoaromatique est avantageusement supérieur ou égal à 1 et varie de préférence, entre 1 et 1,2.

10 Intervient dans le procédé de l'invention, un catalyseur au nickel qui peut être également sous la forme d'un complexe.

Le nickel est présent à un degré d'oxydation 0. Il peut être un degré d'oxydation supérieur dans la mesure où il est associé à un métal réducteur tel que par exemple, le zinc, le manganèse et/ou le magnésium.

15 On peut également utiliser le nickel de Raney comme réducteur.

Dans le cas où le nickel est mis en œuvre en quantité catalytique c'est-à-dire inférieure à la quantité stoechiométrique, il importe de le régénérer au cours de la réaction, en l'associant également à un métal réducteur.

20 Comme exemples spécifiques de dérivés du nickel, on peut citer les halogénures de nickel (II), tels que chlorure, bromure ou iodure de nickel (II) ; le sulfate de nickel (II) ; le carbonate de nickel (II) ; les sels d'acides organiques comprenant de 1 à 18 atomes de carbone tels que notamment acétate, propionate ; les complexes de nickel (II) tels que acétylacétonate de nickel (II), dichloro-bis-(triphénylphosphine) de nickel (II), le dibromo-bis(bipyridine) de nickel (II) ; les complexes de nickel (0) tels que le bis-(cycloocta-1,5-diène) de nickel (0), le bis-diphénylphosphinoéthane de nickel (0).

Le nickel peut être déposé sur un support.

Le support est choisi de telle sorte qu'il soit inerte dans les conditions de la réaction.

30 Comme exemples de supports, on peut faire appel à un support minéral ou organique tel que notamment le charbon, le charbon activé, le noir d'acétylène, la silice, l'alumine, les argiles et plus particulièrement, la montmorillonite ou des matériaux équivalents ou bien encore une résine polymérique par exemple un polystyrène.

35 Généralement, le métal est déposé à raison de 0,5 % à 95 %, de préférence de 1 % à 5 % du poids du catalyseur.

Le catalyseur peut être mis en œuvre sous forme d'une poudre, de pellets ou bien de granulés.

Conformément au procédé de l'invention, on associe un sel ou un complexe du nickel à un ligand ou agent de coordination qui est une phosphine hydrosoluble.

5 Comme mentionné précédemment, ce complexe est généralement réalisé in situ entre le dérivé du nickel et la phosphine présente. Mais on peut également préparer ledit complexe extemporanément et l'introduire dans le milieu réactionnel. On peut alors rajouter ou non une quantité supplémentaire de phosphine libre.

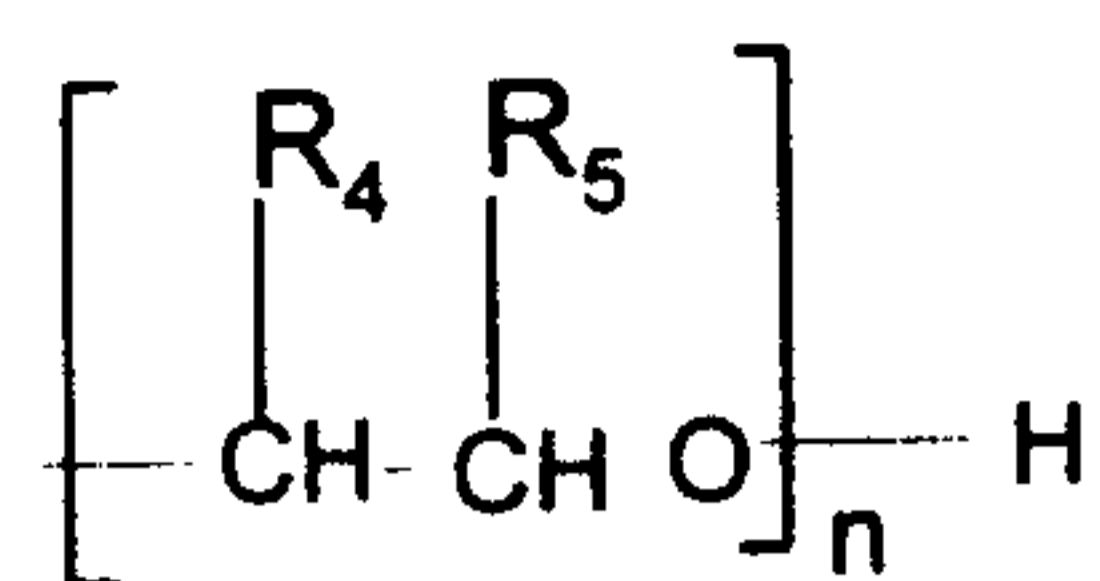
10 Dans une phosphine, l'atome de phosphore est relié à trois groupes hydrocarbonés ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peuvent être de nature quelconque par exemple un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

15 Egalement deux atomes de phosphore peuvent être reliés entre eux par un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

20 Dans la phosphine hydrosoluble mise en oeuvre dans le procédé de l'invention, au moins l'un des trois groupes hydrocarbonés reliés au phosphore porte un groupe solubilisant S qui peut être un ou plusieurs groupes hydroxyle et/ou de groupes fonctionnels de type anionique, notamment SO_2W , SO_3W ou $COOW$ dans lesquels W représente un atome d'hydrogène ou un métal alcalin, de préférence, le sodium, un groupe phosphonate ou un groupe ammonium N^+R_3 ou phosphonium P^+R_3 dans lesquels groupes R représentent le plus souvent un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe benzyle.

30 On peut mentionner en particulier des phosphines de type triarylphosphine et plus préférentiellement triphénylphosphine dont la solubilité est apportée par la présence sur les cycles aromatiques de un ou plusieurs groupes hydroxyle et/ou de groupes fonctionnels de type anionique, notamment SO_3W ou $COOW$ dans lesquels W représente un atome d'hydrogène ou un métal alcalin, de préférence, le sodium. Lesdits groupes peuvent être présents sur le ou les cycles aromatiques mais également portés par une chaîne de préférence alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

35 Un autre type de phosphines hydrosolubles sont celles dont au moins l'un des groupes hydrocarbonés est un cycle aromatique qui porte au moins un groupe oxyalkylé ayant 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence, répondant à la formule :



dans laquelle les radicaux R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle : lorsque l'un des radicaux R_4 ou R_5 est un radical méthyle ou éthyle, l'autre radical R_4 ou R_5 est alors un atome d'hydrogène,

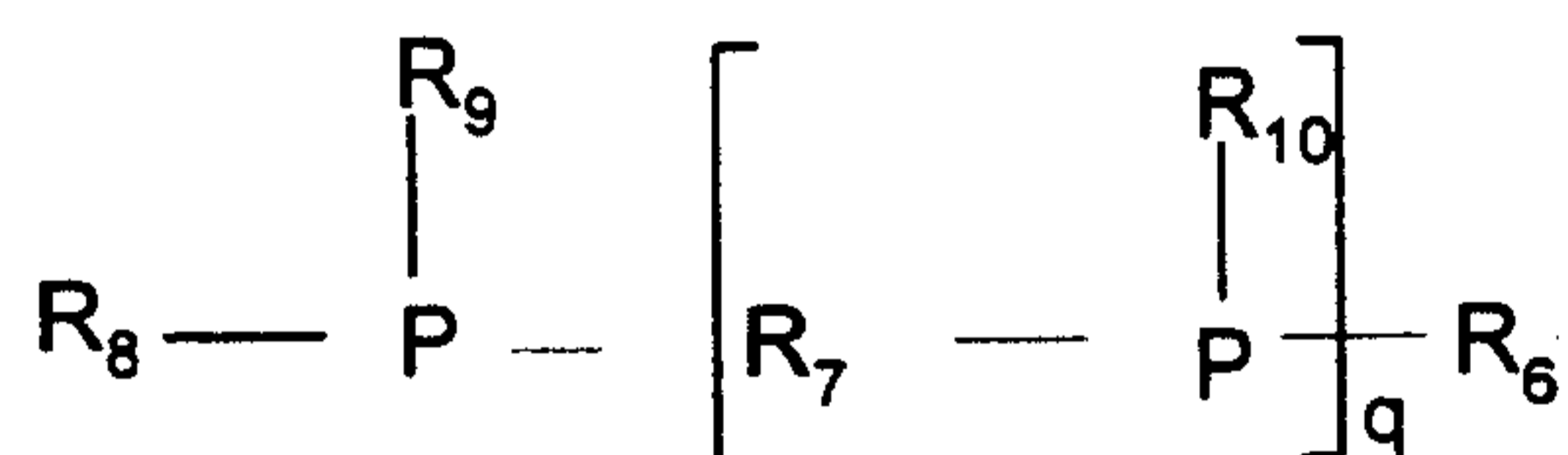
5 - n est un nombre compris entre 1 et 50.

Le radical R_5 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un radical méthyle. Quant au radical R_4 , il représente de préférence, un atome d'hydrogène.

10 Le nombre de motifs oxyalkylénés peut varier largement entre 1 et 50, mais il se situe de de préférence, entre 1 et 20.

Il est également possible que les cycles comprennent à la fois des motifs oxyéthylénés et des motifs oxypropylénés : lesdits motifs se répartissant d'une manière statistique ou séquencée.

15 On fait appel avantageusement à des phosphines aliphatiques, cycloaliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques ou des phosphines mixtes, aliphatiques et/ou cycloaliphatiques et/ou arylaliphatiques et/ou aromatiques et plus particulièrement aux phosphines qui répondent à la formule générale (IV) :



(IV)

dans laquelle :

- 20 - les groupes R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , identiques ou différents, représentent :
- un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - un radical cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - un radical cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy
- 25 ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
- un radical phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - un radical phényle,

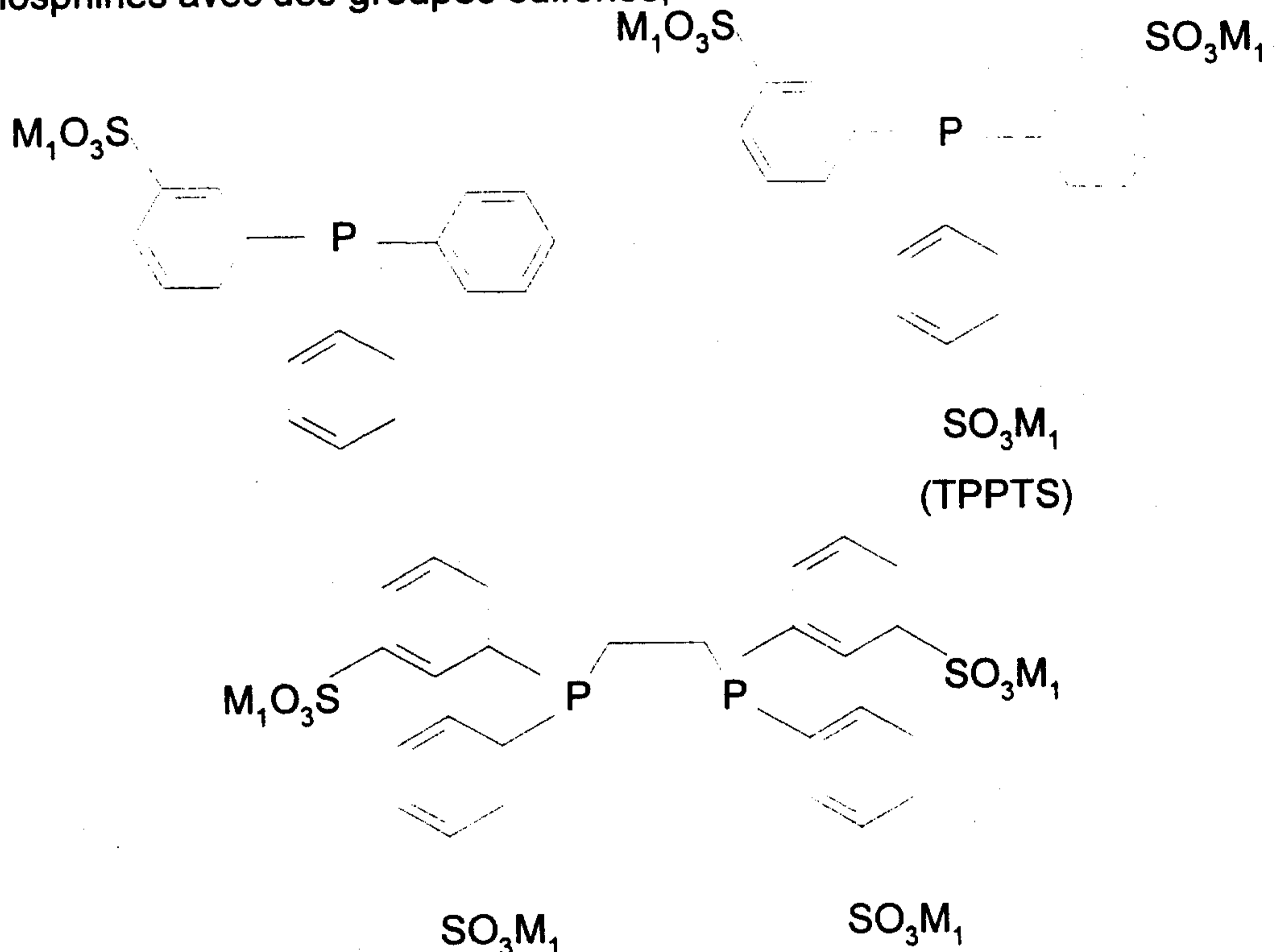
- un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.
 - R₇ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.
- 5
- q est égal à 0 ou 1,
 - au moins l'un des groupes R₆, R₈, R₉, R₁₀ portent un groupe solubilisant *S* tel que défini.

Parmi les phosphines hydrosolubles répondant à la formule (IV), on met en œuvre préférentiellement, une phosphine répondant à la formule (IV) dans laquelle q est égal à 0 et R₆, R₈, R₉, représentent un groupe phényle et un ou trois des groupes phényle portent un groupe solubilisant de type SO₃W tel que précédemment défini ou une diphosphine répondant à la formule (IV) dans laquelle q est égal à 1, R₇ représente un groupe éthylène et R₆, R₈, R₉, R₁₀, représentent un groupe phényle et un ou quatre des groupes phényle portent un groupe solubilisant de type SO₃W tel que précédemment défini.

15

On donne des exemples de phosphines hydrosolubles :

- phosphines avec des groupes sulfonés,

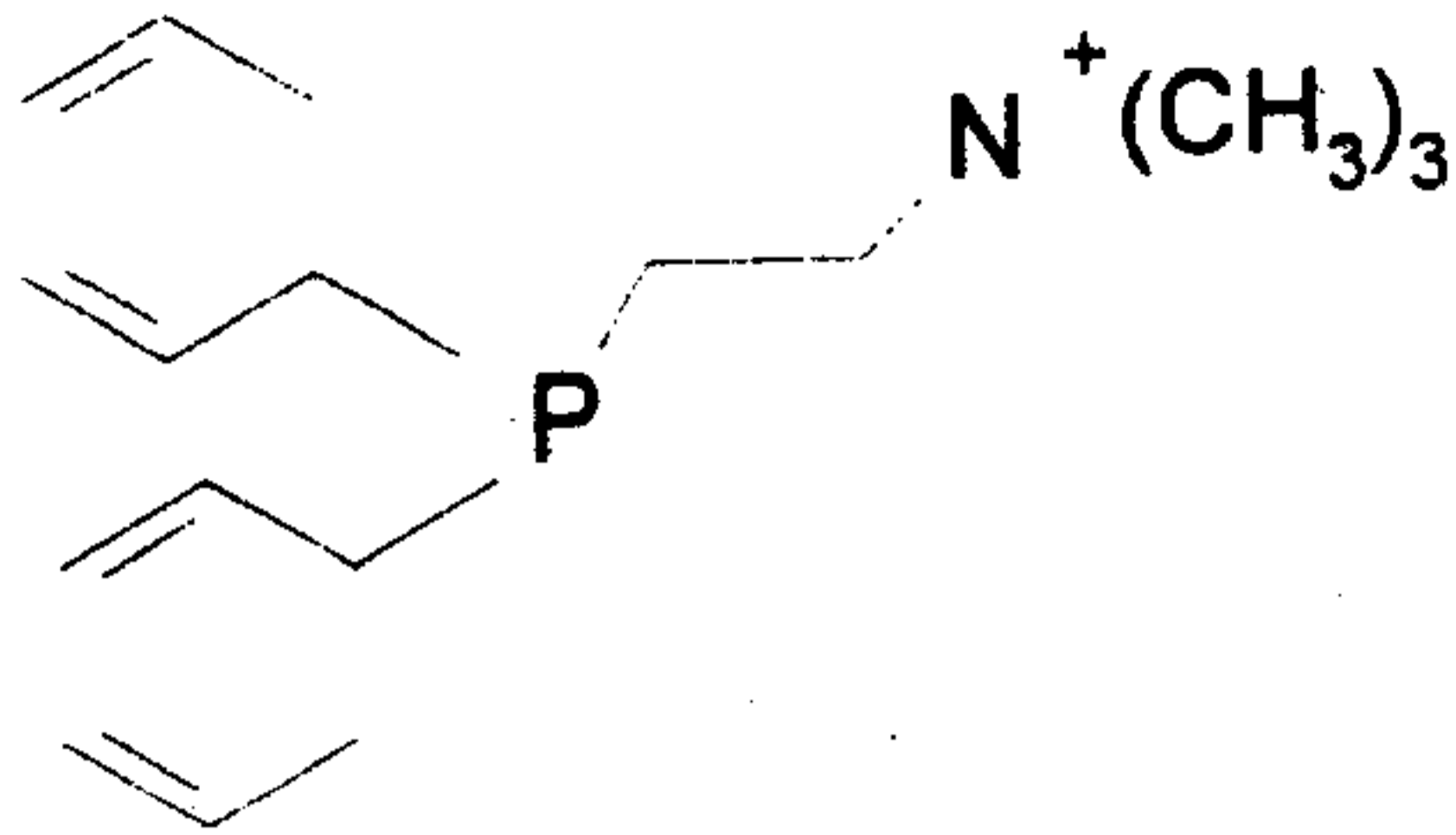


20

dans ces formules M₁ représente un atome de sodium ou un groupe NR₄, R représentant de préférence un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

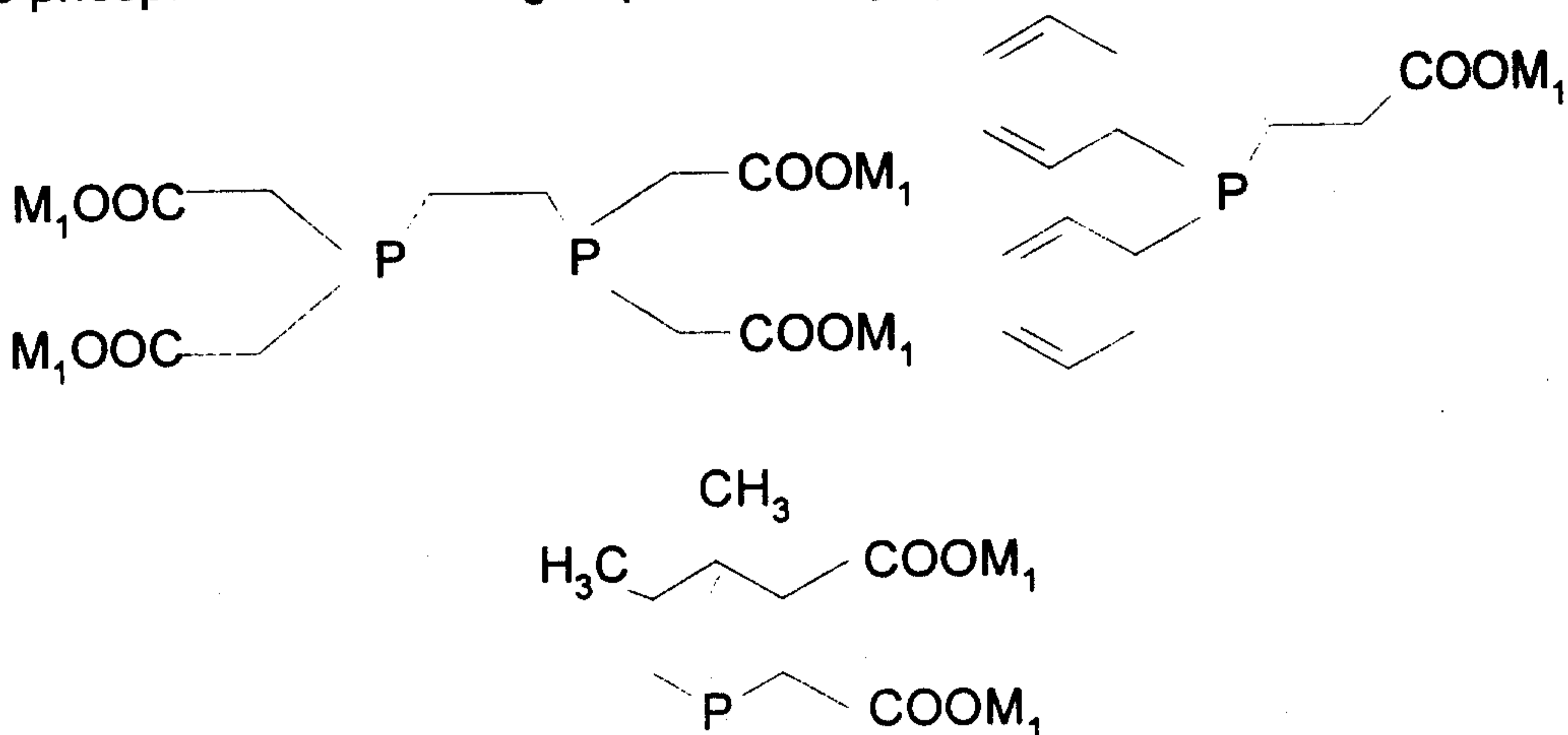
14

- des phosphines avec des groupes aminoalkyle quaternisés :



dans cette formule, le contre-ion non représenté est un atome d'halogène, un ion triflate ou tétrafluoroborate,

5 - des phosphines avec des groupes carboxyliques :



10 Parmi tous les phosphines définies ci-dessus, on choisit avantageusement la TPPTS.

On peut se référer à la littérature pour la mise en œuvre des phosphines hydrosolubles notamment à FR-A 2743011 et FR-A 2739378.

15 Pour ce qui est des proportions de catalyseur, de ligand et éventuellement de métal réducteur, on précise à titre indicatif que la quantité de catalyseur au nickel exprimée par le rapport molaire entre le nickel (exprimé en élément métallique) et l'acide arylboronique varie entre $5 \cdot 10^{-6}$ et 0,20, de préférence, entre $5 \cdot 10^{-6}$ et 0,05.

20 La quantité de phosphine hydrosoluble mise en oeuvre exprimée par le rapport molaire entre la phosphine hydrosoluble et le nickel varie entre 3 et 10, de préférence, entre 3 et 5.

La quantité de métal réducteur mise en oeuvre représente la quantité stoechiométrique nécessaire pour réduire Ni^{++} en Ni_0 jusqu'à un excès représentant de 100 % à 500 % de la quantité stoechiométrique.

25 Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir les composés (I) et (II), en présence d'une base.

Comme bases, on fait appel aux hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux, aux carbonates ou hydrogénocarbonates de métaux alcalins,

de préférence, l'hydroxyde de barym ou de césium, le carbonate de sodium ou de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium ou de potassium, les phosphates métalliques, de préférence, le phosphate de sodium ou potassium.

5 La quantité de base mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de OH^- et le nombre de moles d'acide arylboronique est choisie de préférence entre 2 et 4 et plus préférentiellement aux environs de 2,0.

Conformément à l'invention, le couplage du composé halogénoaromatique et de l'acide arylboronique est conduit avantageusement dans l'eau
10 éventuellement additionnée d'un solvant organique.

L'eau est apportée dans le milieu réactionnel généralement, par la base.

La quantité d'eau ajoutée est telle que le milieu soit susceptible d'être agitée. Elle représente avantageusement de 50 et 100 % du volume eau + solvant organique.

15 Le réactif de départ, à savoir le composé halogénoaromatique peut servir de solvant réactionnel mais il est également possible de faire appel à un solvant organique.

On choisit un solvant organique, moins activé que le substrat de départ et qui de préférence le solubilise.

20 Comme exemples de solvants convenant à la présente invention, on peut citer en particulier les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques, les cétones, les amides.

A titre d'exemples d'éther-oxydes, on peut citer plus particulièrement l'oxyde de dipropyle, l'oxyde de diisopropyle, l'oxyde de dibutyle, le
25 méthyltertiobutyléther, le diméthyléther de l'éthylèneglycol (ou glyme), le diméthyléther du diéthylèneglycol (ou diglyme) ; l'oxyde de phényle ; le dioxane, le tétrahydrofurane (THF).

En ce qui concerne les cétones, on peut mentionner plus particulièrement, l'acétone, la méthylisobutylcétone, la cyclopentanone, la cyclohexanone.

30 Comme exemples de solvants de type amide, on peut nommer plus spécifiquement le diméthylformamide, le diéthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone.

Comme autres solvants, on peut également citer le diméthylsulfoxyde ou le sulfolane.

35 On peut également utiliser un mélange de solvants organiques.

En ce qui concerne la concentration de l'acide arylboronique dans le milieu réactionnel, elle est de préférence comprise entre 10 % et 50 % en poids, et plus préférentiellement, entre 20 % et 30 %.

La température réactionnelle est avantageusement comprise entre la température ambiante (le plus souvent entre 15 et 25°C) et 150°C, et de préférence entre 50 et 100°C.

Généralement, la réaction est conduite sous pression autogène des réactifs.

Selon une variante préférée du procédé de l'invention, on conduit le procédé de l'invention, 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.

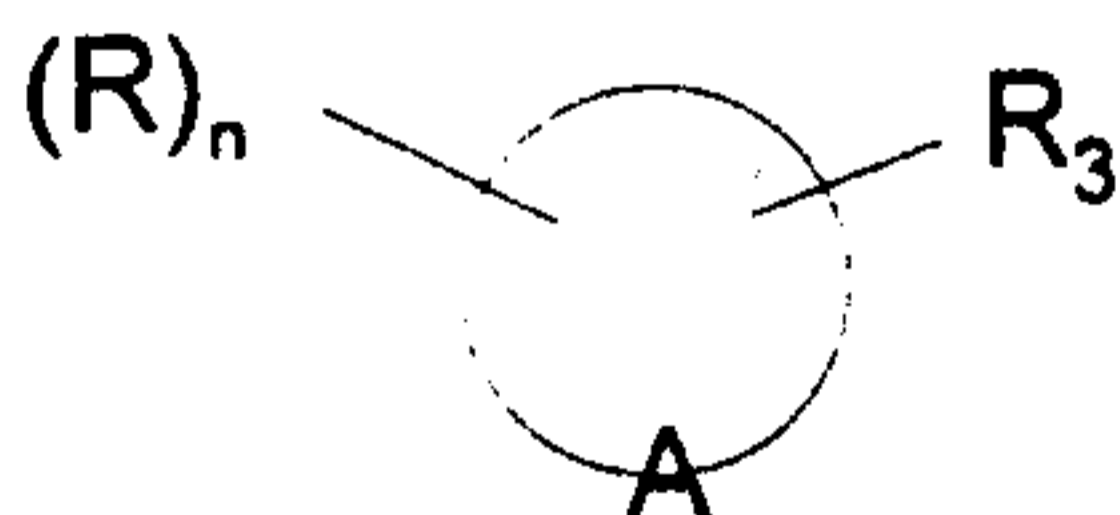
D'un point de vue pratique, le procédé est simple à mettre en œuvre. Un mode de réalisation préféré consiste à charger l'eau, éventuellement le solvant organique puis la phosphine hydrosoluble, le réducteur, le sel ou complexe du nickel. On chauffe entre 60 et 100°C pendant 1 à 3 heures afin de préparer le complexe.

On ajoute le composé halogénoaromatique et l'acide boronique éventuellement dans un solvant organique.

On chauffe à la température réactionnelle.

On récupère le composé aromatique polycyclique d'une manière classique, par exemple par extraction à l'aide d'un solvant organique, et l'on peut citer notamment, les éthers-oxydes, de préférence, l'éther isopropylique ; les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non, de préférence, le toluène.

On obtient un composé polyaromatique qui peut être représenté par la formule (V) :



(V)

dans ladite formule (V), A, R, R₃ et n ont la signification donnée précédemment.

Le procédé de l'invention permet d'effectuer le couplage d'un composé halogénoaromatique et d'un acide boronique, en présence d'eau.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention.

Dans les exemples, les abréviations signifient: TPPTS pour triphénylphosphinotrimétasulfonate de sodium.

Le rendement correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat (composé halogénoaromatique) engagées.

Exemples

Dans les exemples suivants, on a suivi le
10 protocole opératoire suivant.

L'eau et les solvants ont été dégazés avant usage et les essais ont été effectués sous argon.

Du TPPTS (0,5 eq; 0,25 mmol; 473 mg d'une solution aqueuse de 30% en poids), du Zn (0,5 eq; 0,25 mmol; 16,4 mg) et du NiCl₂ (dppe) (10% mol; 0,05 mmol; 26,4 mg) ont été placés dans un tube de Schlenk sous argon.

0.3 ml d'eau a été ajouté et la suspension a été agitée vigoureusement à 80°C pendant deux heures.

La solution a été refroidie à 50°C après quoi une
20 solution d'acide borique (1,1 eq; 0,55 mmol) dans 1 ml de 1,4-dioxane a été ajoutée.

Le composé chloroaromatique (1,0 eq; 0,5 mmol) et 0,4 ml (3.0 eq) d'une solution aqueuse de K₃PO₄ 3.7 M ont été rapidement introduits et le mélange résultant a été agité toute la nuit (environ 12 heures), à la température donnée ci-après dans les exemples, puis trempé avec 7 ml d'une solution saturée de NH₄Cl et extrait avec 3 x 20 ml d'éther.

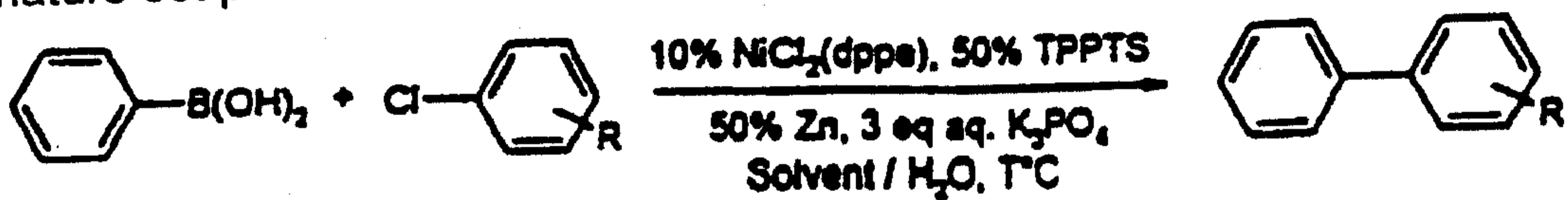
La couche organique a été lavée avec 20 ml de
30 saumure, séchée sur du MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide.

17a

Le produit brut a été purifié par chromatographie flash sur du silica gel pour donner le produit attendu.

Exemples 1 à 5

Dans cette série d'exemples, on fait réagir à différentes températures, l'acide phénylboronique et différents composés halogénoaromatiques dont la nature est précisée dans le tableau suivant (I).



10

Les essais sont conduits selon le mode opératoire défini ci-dessus et les résultats sont consignés dans le tableau (I) :

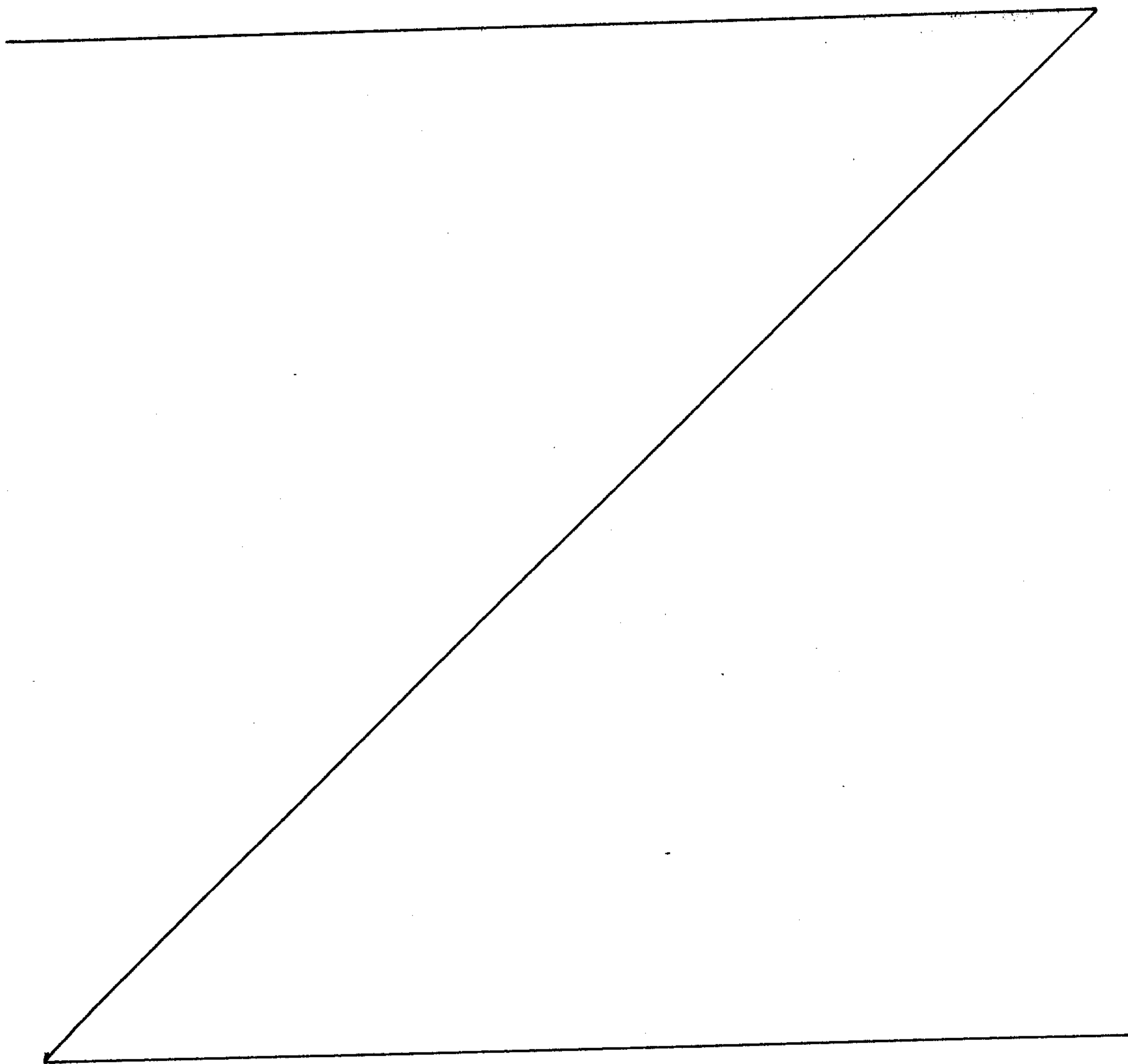
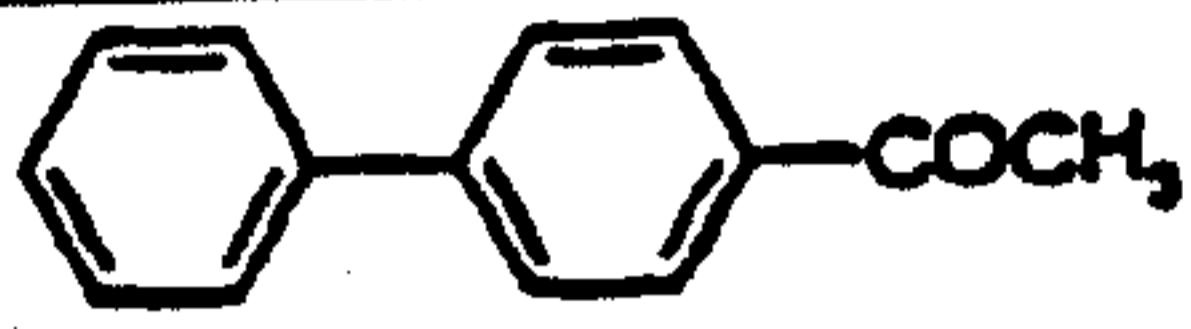
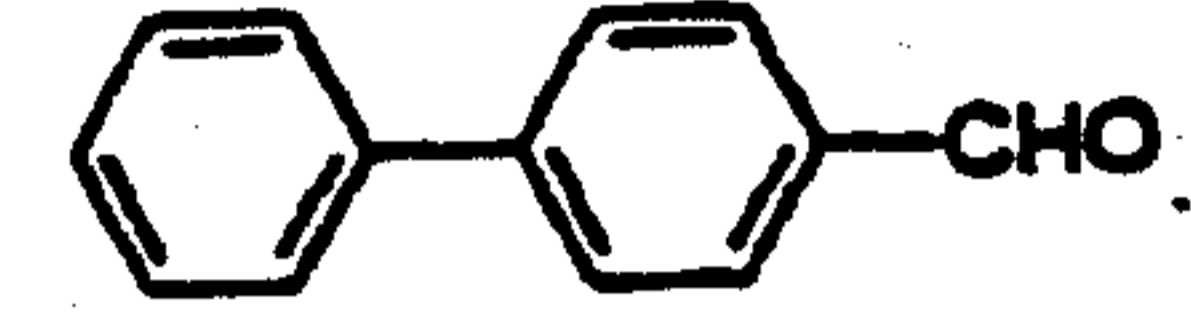

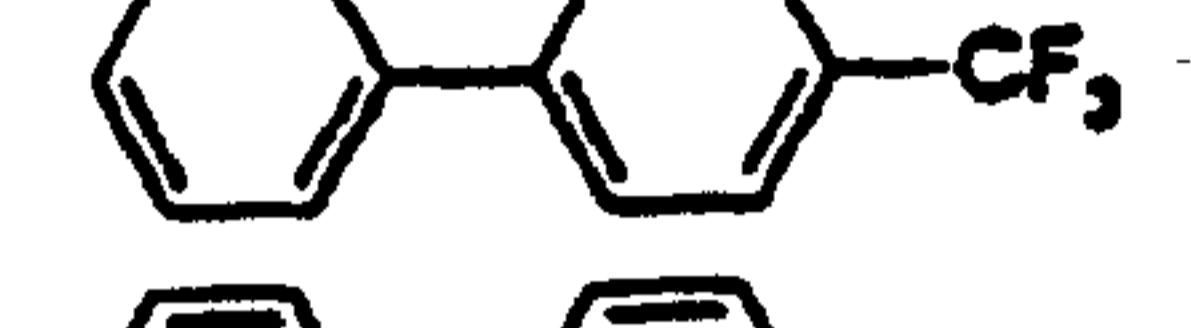
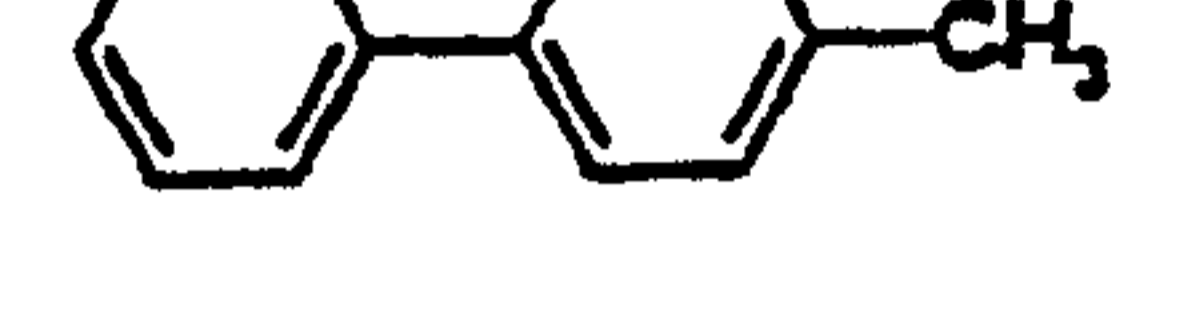


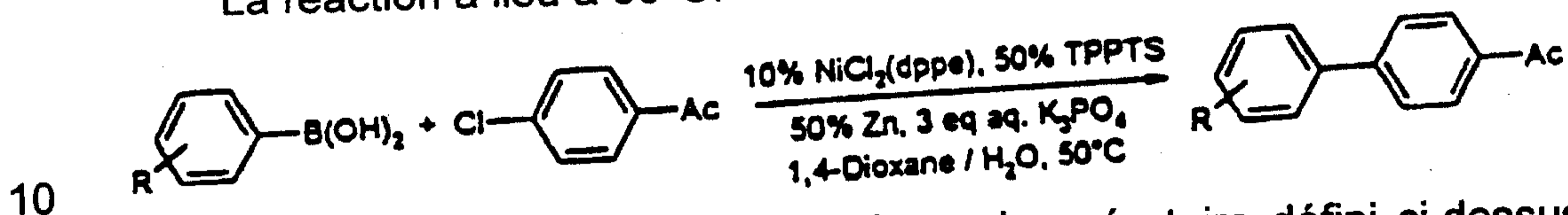
Tableau (I)

Ref	R	Solvant	T(°C)	Produit	Rendement
1	4-COCH ₃	1,4-dioxane	50		(79%)
2	4-CHO	1,4-dioxane	50		81%(85%)
3	4-COPh	1,4-dioxane	50		70%
4	4-CF ₃	DMF ^b	80		80%(85%)
5	4-CH ₃	NMP	80		70%(76%)

5 Exemple 6 à 12

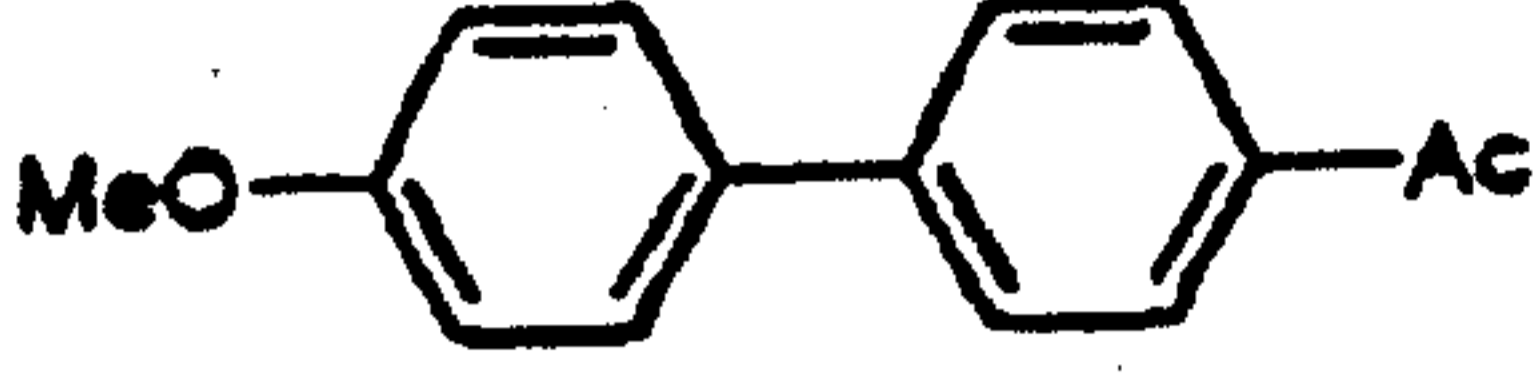
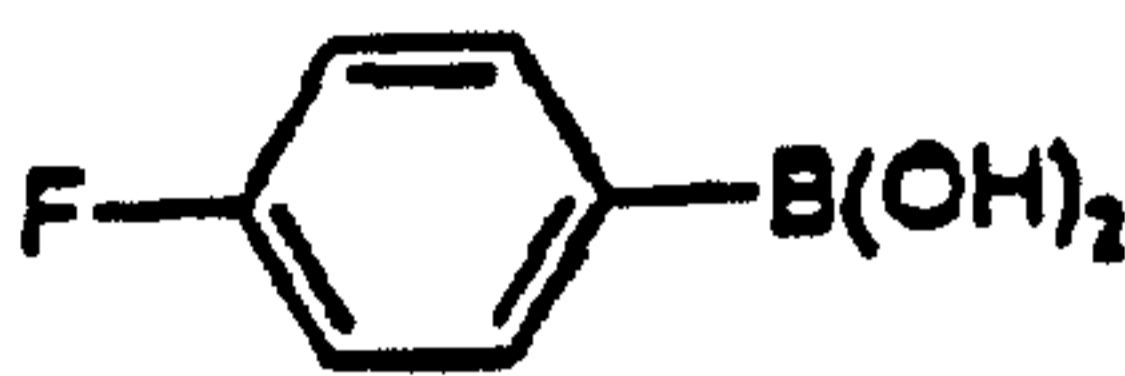
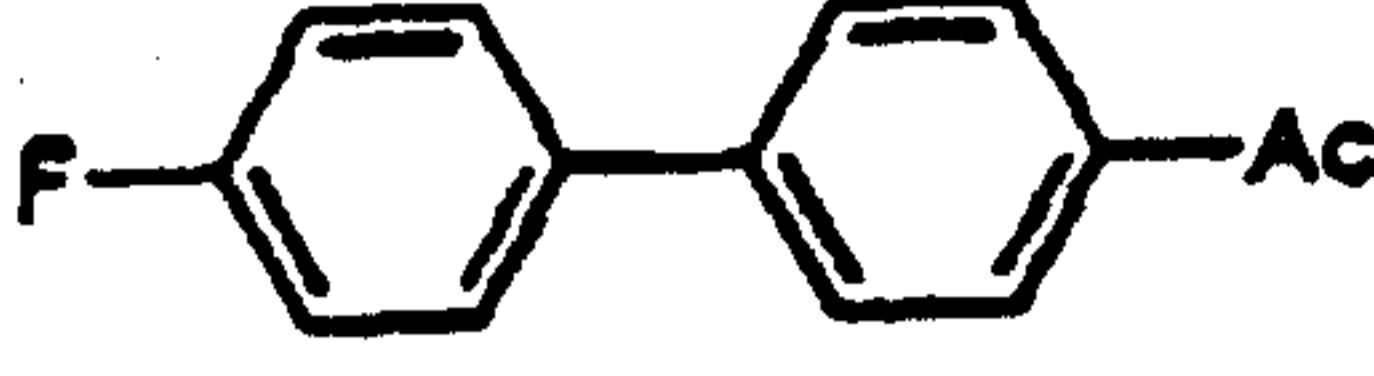
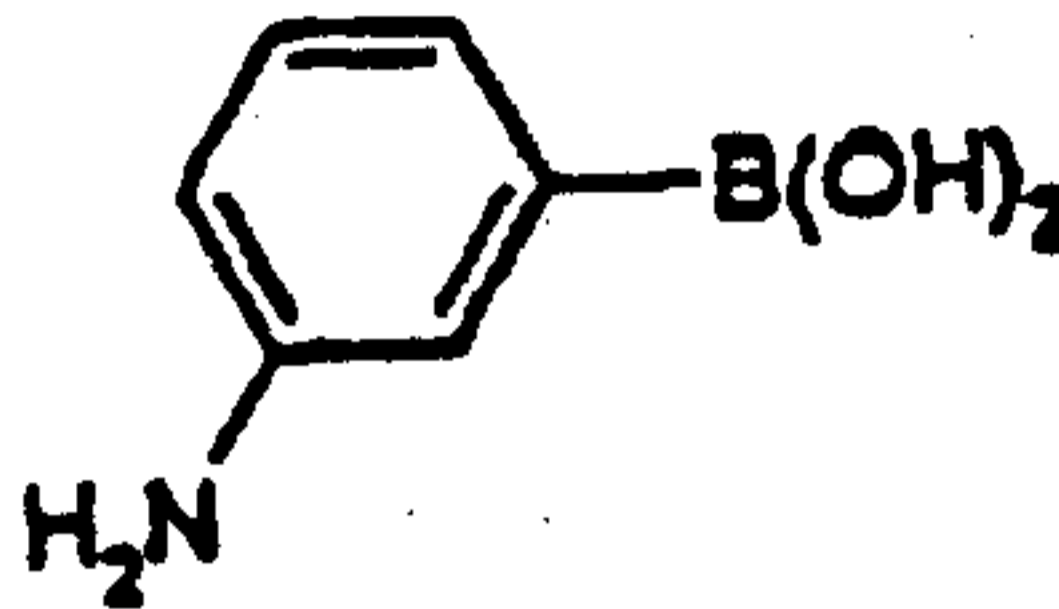
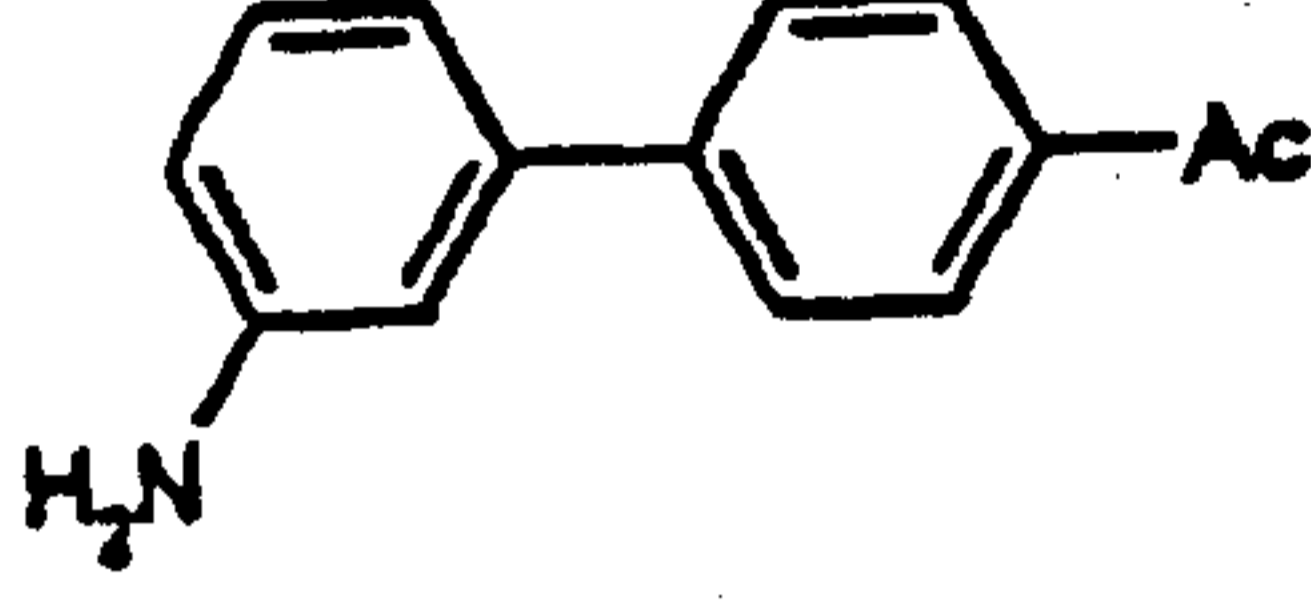
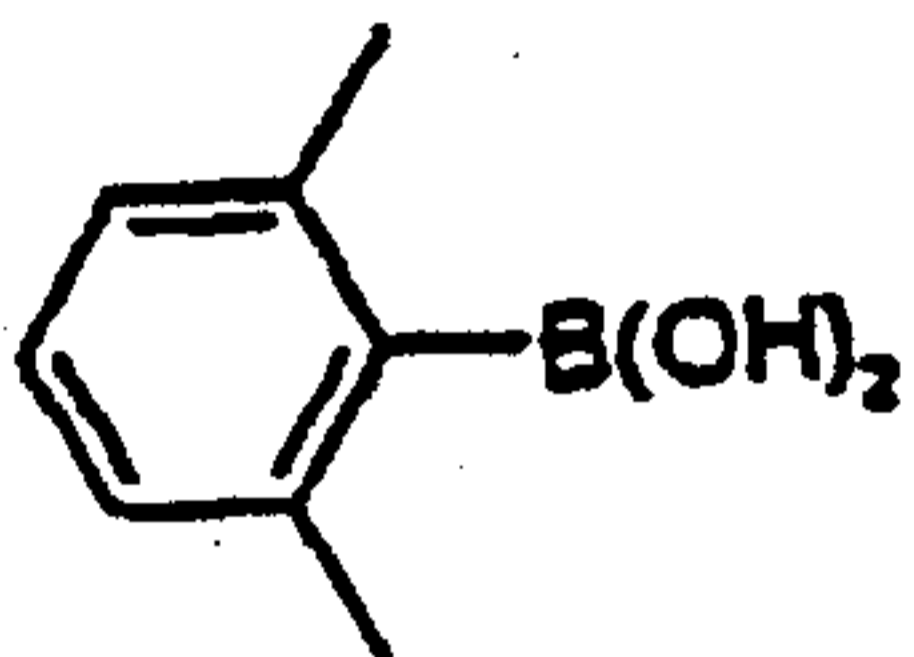
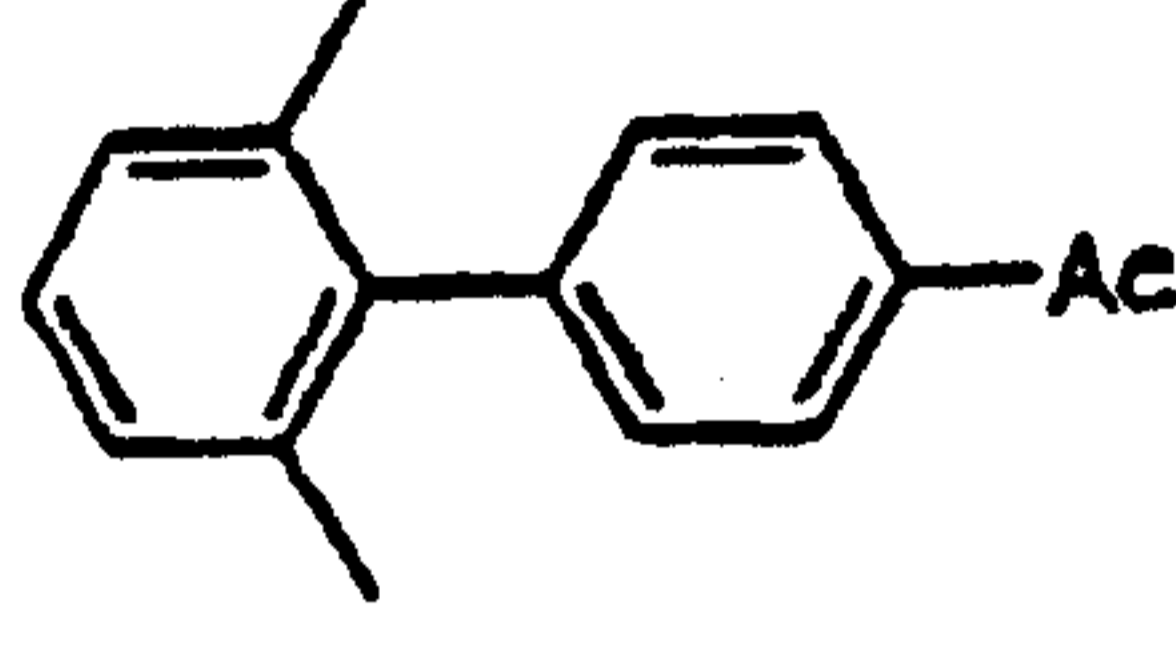
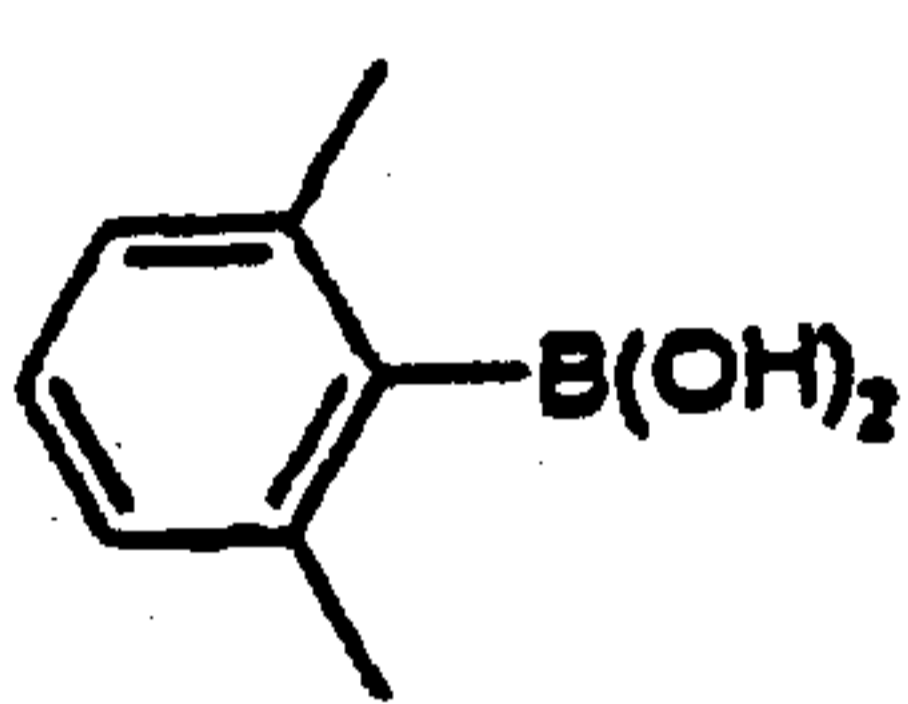
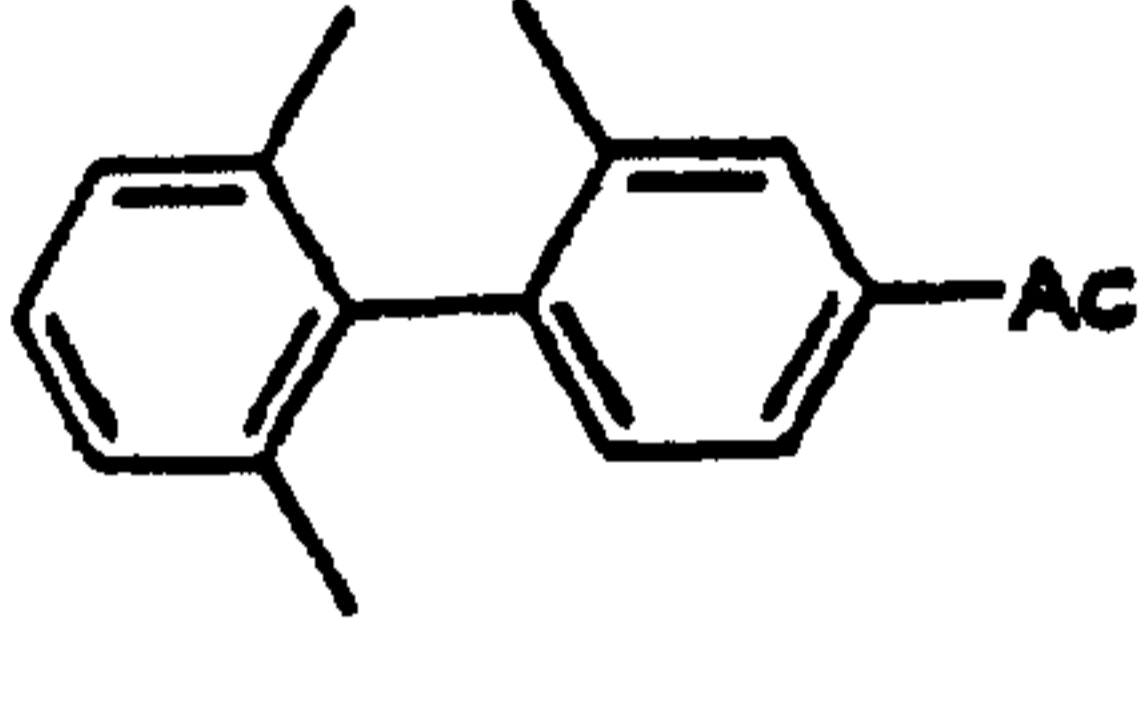
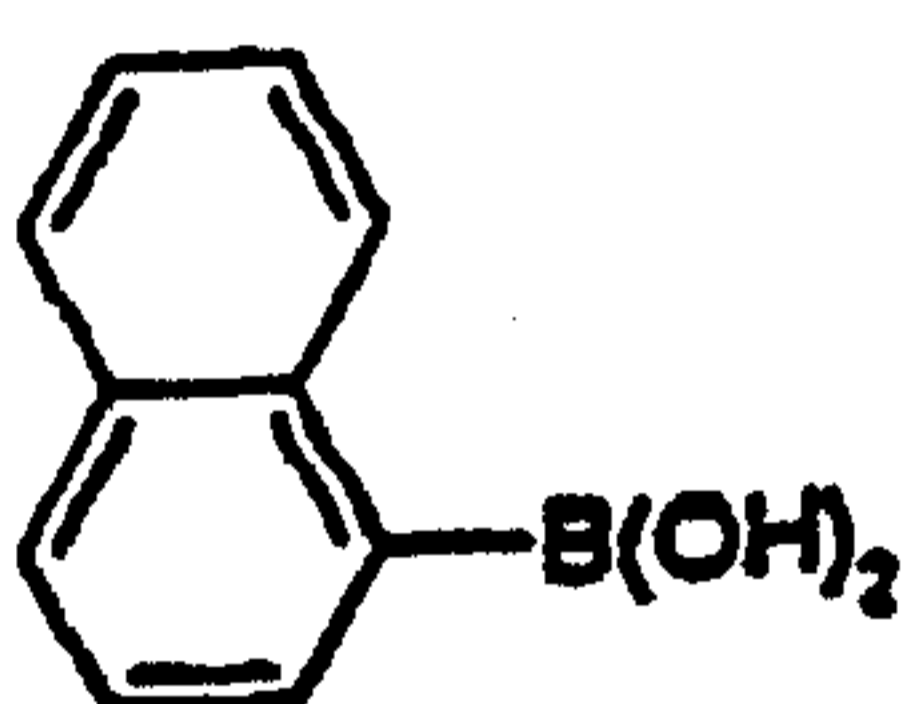
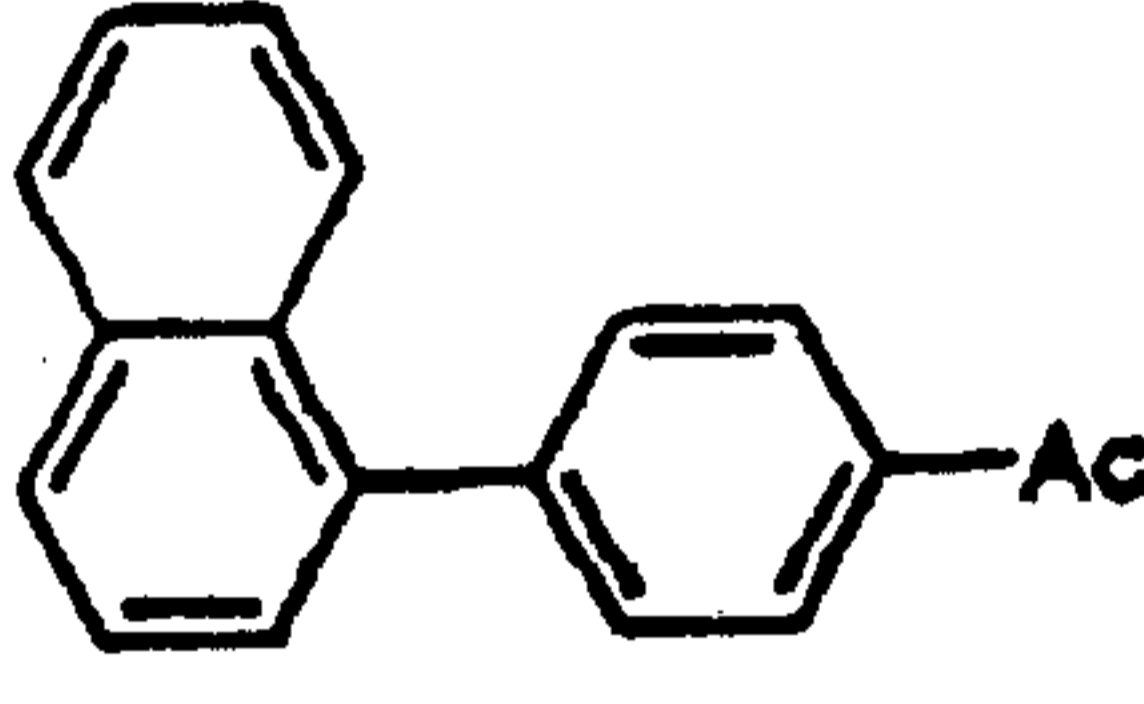
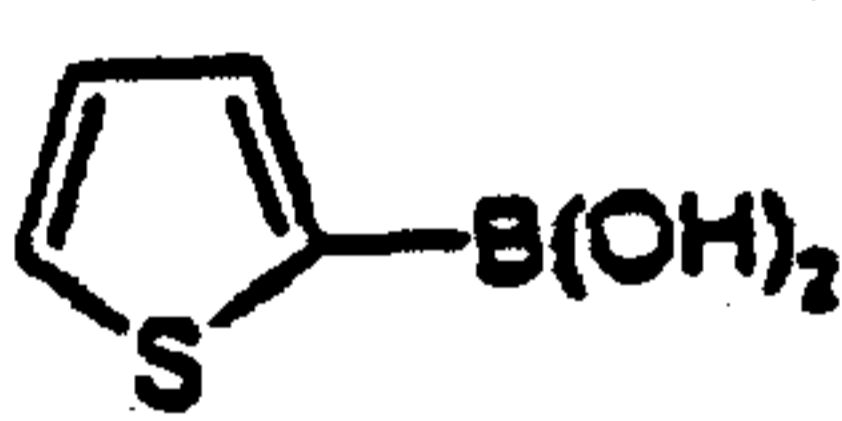
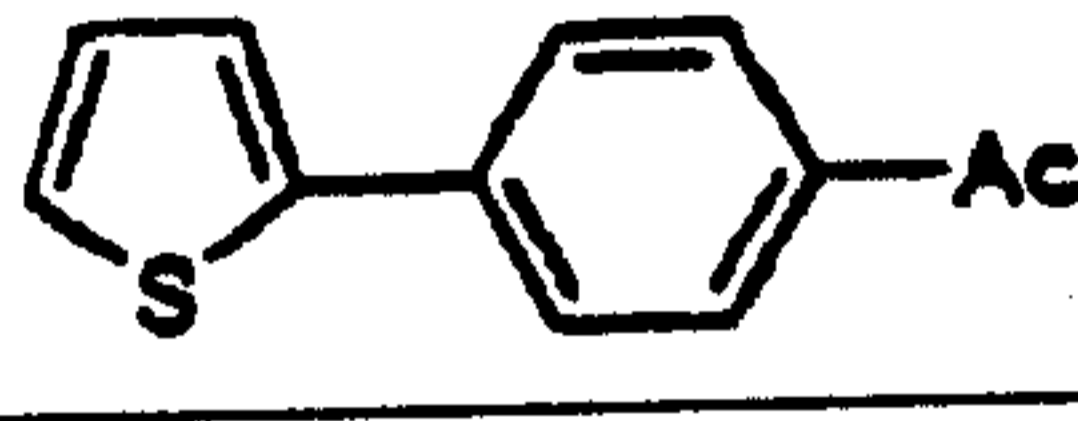
Dans cette série d'exemples, on fait réagir la 4-chloroacétophénone avec différents acides boroniques dont la nature est précisée dans le tableau suivant (II).

La réaction a lieu à 50°C.



Les essais sont conduits selon le mode opératoire défini ci-dessus et les résultats sont consignés dans le tableau (II) :

Tableau (II)

Ref.	ArB(OH) ₂	Produit	Rendement
6			81%
7			86%
8			47%
9			94%
10 ^b			67%
11			99%
12			72%

Exemple 13

5 On reproduit le mode opératoire précédemment défini en mettant en œuvre le 4-méthylphénylboronique et le 2-chlorobenzonitrile.

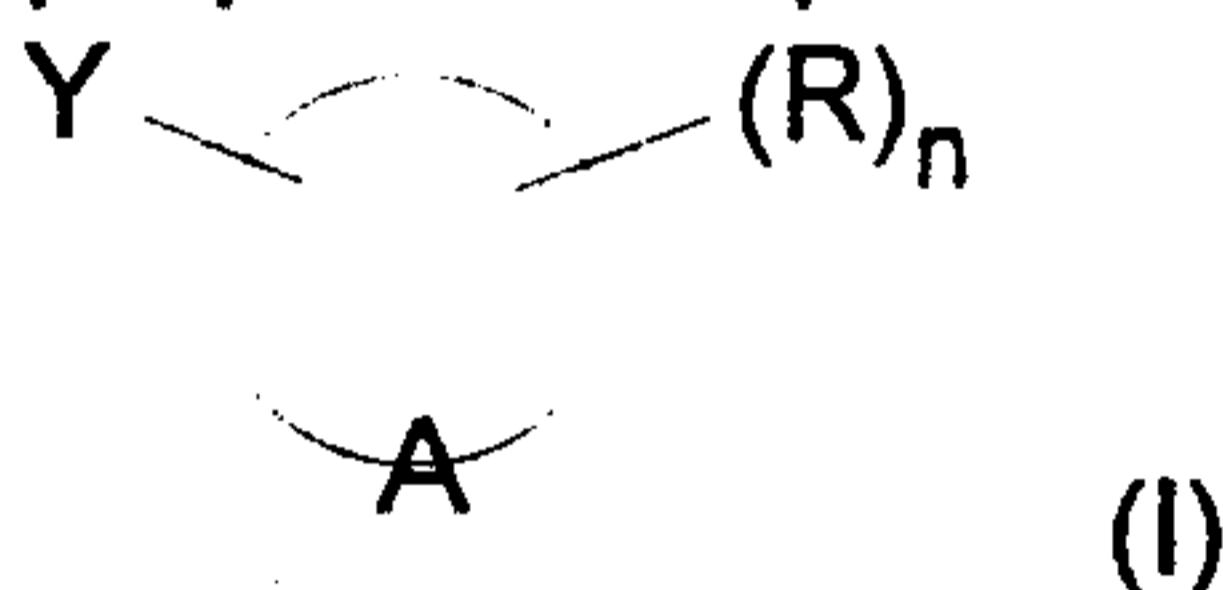
La réaction a lieu à 80°C.

Le rendement obtenu est de 70 %.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un composé aromatique polycyclique comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques qui
 5 consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un acide arylboronique et/ou ses dérivés, en présence d'une base et d'une quantité efficace d'un catalyseur au nickel caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction, dans un solvant réactionnel qui est l'eau éventuellement en mélange avec un solvant organique et en présence d'une quantité efficace
 10 d'un catalyseur à base de nickel ligandé par au moins une phosphine hydrosoluble.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule générale (I) :



15

dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 20 - R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂- \mathcal{R} , dans lequel \mathcal{R} est un groupe hydrocarboné,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

25

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule (I) dans laquelle Y est un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique de formule -OSO₂- \mathcal{R} , dans lequel \mathcal{R} est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4
 30 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.

35

4 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au

moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- . un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

5 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule (I) dans laquelle le reste A éventuellement substitué représente un carbocycle aromatique, un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques, un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique, un hétérocycle aromatique, un bicyclic aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle, un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique, un tricyclic comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique:

6 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule (I) dans laquelle A représente un noyau benzénique ou naphthalénique.

7 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 6 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant de formule (I) porte un ou plusieurs substituants tels que :

- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe de formule :

- 5
- R₁-OH
 - R₁-SH
 - R₁-COOR₂
 - R₁-CO-R₂
 - R₁-CHO
 - R₁-NO₂
 - R₁-CN
 - R₁-N(R₂)₂
 - R₁-CO-N(R₂)₂

10

 - R₁-SO₃M
 - R₁-SO₂M
 - R₁-X
 - R₁-CF₃

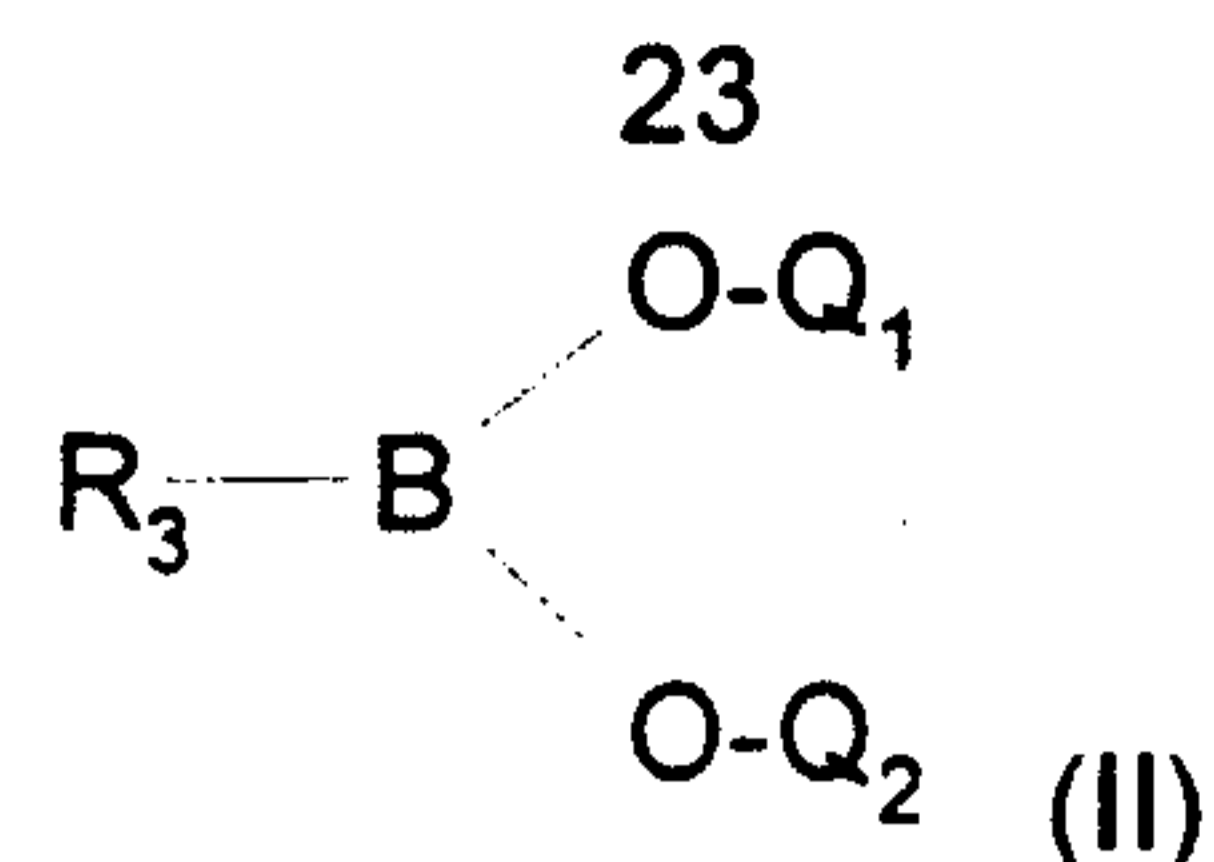
15 dans lesdites formules, R₁ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un

20 atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R₂ ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome ou de fluor.

25 8 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 7 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant répond à la formule (I) dans laquelle n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

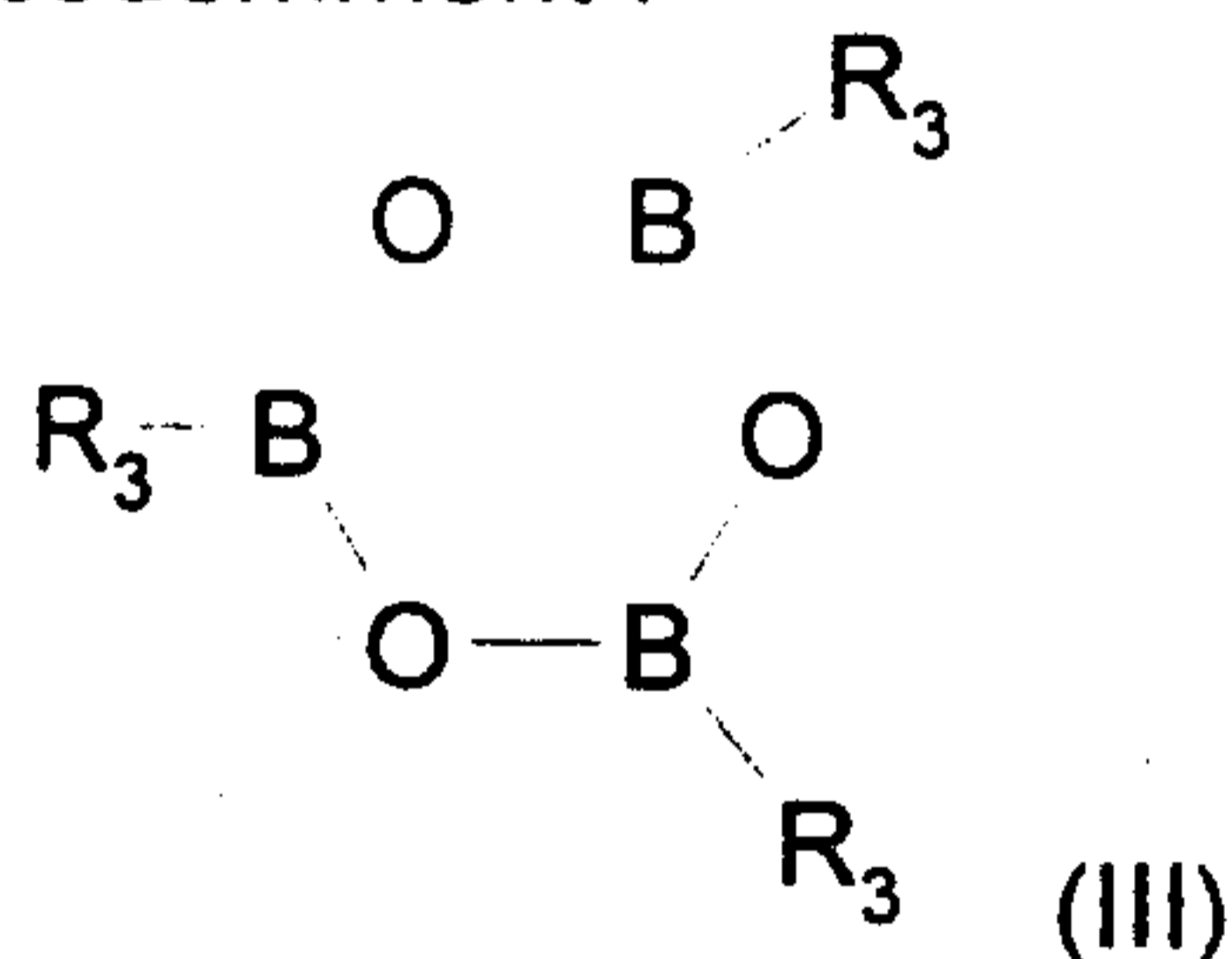
30 9 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 8 caractérisé par le fait que le composé aromatique porteur d'un groupe partant de formule (I) est choisi parmi : la 4-chloroacétophénone, le 4-chlorobenzaldéhyde, la 4-chlorobenzophénone, le 4-chlorotoluène, le 1-chloro-4-trifluorométhylbenzène, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-amino-3-chloro-naphtalène, le 2-chloro-3-aminopyridine, le 2-chlorobenzonitrile.

35 10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule :



dans laquelle :

- R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 5 - Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe R₃,
- ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par un groupe alkylène ou alkylènedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 10 - ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par -O-B-O- pour former un groupe boroxine répondant à la formule (III) dans lequel R₃ a la signification donnée précédemment :



- 15 11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule (II) ou (III) dans lesquelles le groupe R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, de préférence, un groupe phényle ou naphthyle, un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrazolyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-
- 20 thiadiazolyle ou thiényle.

- 12 - Procédé selon l'une des revendications 10 et 11 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique présente un cycle aromatique porteur d'au moins un substituant choisi parmi les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de
- 25 carbone, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe cyano, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

- 13 - Procédé selon l'une des revendications 10 à 12 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule (II) dans laquelle Q₁, Q₂,
- 30 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique acyclique, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

saturé ou comprenant une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée ; un groupe R_3 , de préférence, un groupe phényle.

- 5 14 - Procédé selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répondant à la formule (II) est choisi parmi : l'acide benzèneboronique, l'acide 2-thiophèneboronique, l'acide 3-thiophèneboronique, l'acide 4-méthylbenzèneboronique, l'acide 3-méthylthiophène-2-boronique, l'acide 3-aminobenzèneboronique, l'acide hémisulfate 3-aminobenzèneboronique, l'acide 3-fluorobenzèneboronique, l'acide 4-fluorobenzèneboronique, l'acide 2-formylbenzèneboronique, l'acide 3-formylbenzèneboronique, l'acide 4-formylbenzèneboronique, l'acide 2-méthoxybenzèneboronique, l'acide 3-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-chlorobenzèneboronique, l'acide 5-chlorothiophène-2-boronique, l'acide benzo[b]furane-2-boronique, l'acide 4-carboxybenzèneboronique, l'acide 2,4,6-triméthylbenzèneboronique, l'acide 3-nitrobenzèneboronique, l'acide 4-(méthylthio)benzèneboronique, l'acide 1-naphtalèneboronique, l'acide 2-naphtalèneboronique, l'acide 2-méthoxy-1-naphtalèneboronique, l'acide 3-chloro-4-fluorobenzèneboronique, l'acide 3-acétamidobenzèneboronique, l'acide 3-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 4-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 2,4-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique, l'acide 4,4'-biphényldiboronique, et les esters et anhydrides de tels acides.

25

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que la quantité des réactifs mis en œuvre est telle le rapport molaire acide arylboronique / composé aromatique porteur d'un groupe partant est supérieur ou égal à 1 et varie de préférence, entre 1 et 1,2.

30

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que le catalyseur au nickel comprend du nickel à un degré d'oxydation 0 ou du nickel à un degré d'oxydation supérieur associé à un métal réducteur de préférence, le zinc, le manganèse et/ou le magnésium ou bien le nickel de Raney.

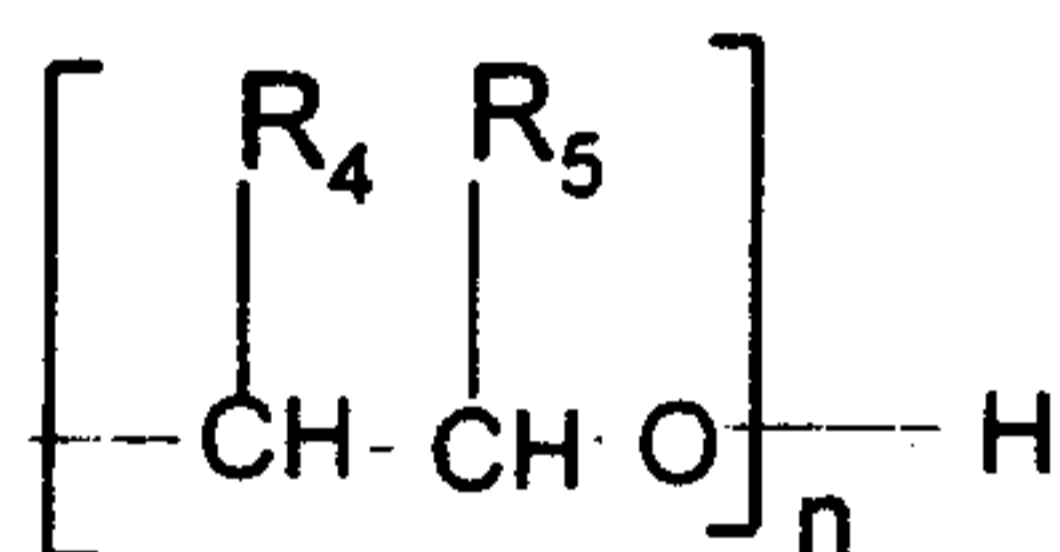
35

17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que le catalyseur au nickel est choisi parmi les halogénures de nickel (II), tels que chlorure, bromure ou iodure de nickel (II) ; le sulfate de nickel (II) ; le carbonate

de nickel (II) ; les sels d'acides organiques comprenant de 1 à 18 atomes de carbone tels que notamment acétate, propionate ; les complexes de nickel (II) tels que acétylacétonate de nickel (II), dichloro-bis-(triphenylphosphine) de nickel (II), le dibromo-bis(bipyridine) de nickel (II) ; les complexes de nickel (0) tels que
 5 le bis-(cycloocta-1,5-diène) de nickel (0), le bis-diphénylphosphinoéthane de nickel (0).

18 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le catalyseur au nickel est le chlorure de nickel (II) associé à un agent réducteur, de
 10 préférence, le zinc.

19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 18 caractérisé par le fait que la phosphine hydrosoluble mise en oeuvre présente sur l'un au moins des trois groupes hydrocarbonés reliés au phosphore un groupe solubilisant S qui peut
 15 être un ou plusieurs groupes hydroxyle et/ou de groupes fonctionnels de type anionique, un groupe ammonium, un groupe phosphonium ou un groupe oxyalkylé ayant 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence, répondant à la



formule :

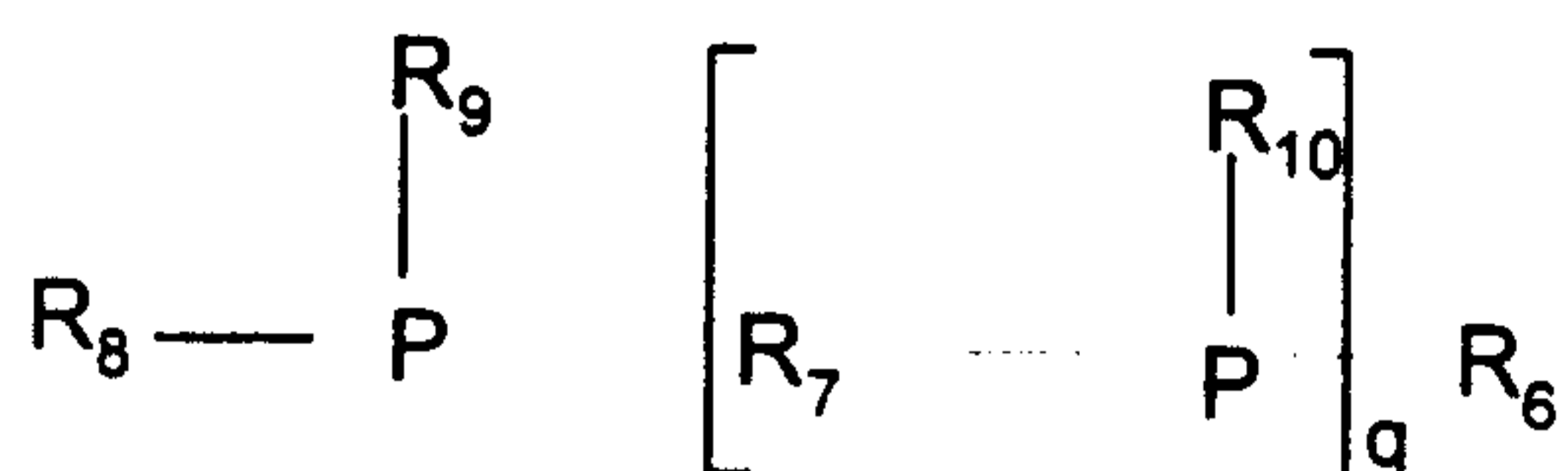
dans laquelle les radicaux R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un
 20 atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle : lorsque l'un des radicaux R_4 ou R_5 est un radical méthyle ou éthyle, l'autre radical R_4 ou R_5 est alors un atome d'hydrogène,

- n est un nombre compris entre 1 et 50.

25 20 - Procédé selon la revendications 19 caractérisé par le fait que la phosphine hydrosoluble mise en oeuvre comprend comme groupe fonctionnel anionique un groupe SO_3W ou $COOW$ dans lesquels W représente un atome d'hydrogène ou un métal alcalin, de préférence, le sodium.

30 21 - Procédé selon la revendications 19 caractérisé par le fait que la phosphine hydrosoluble mise en oeuvre répond à la formule générale (IV) :

26



(IV)

dans laquelle :

- les groupes R_6, R_8, R_9, R_{10} , identiques ou différents, représentent :
 - un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - 5 - un radical cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - un radical cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - un radical phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6
 - 10 atomes de carbone,
 - un radical phényle,
 - un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.
 - R_7 représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou
 - 15 ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone.
 - q est égal à 0 ou 1,
 - au moins l'un des groupes R_6, R_8, R_9, R_{10} portent un groupe solubilisant S tel que défini dans la revendication 19 ou 20.
- 20 22 - Procédé selon la revendications 19 caractérisé par le fait que la phosphine hydrosoluble mise en oeuvre répond à la formule générale (IV) dans laquelle q est égal à 0 et R_6, R_8, R_9 , représentent un groupe phényle et un ou trois des groupes phényle portent un groupe solubilisant de type SO_3W tel que défini dans la revendication 20 ou à la formule (IV) dans laquelle q est
- 25 égal à 1, R_7 représente un groupe éthylène et R_6, R_8, R_9, R_{10} , représentent un groupe phényle et un ou quatre des groupes phényle portent un groupe solubilisant de type SO_3W tel que défini dans la revendication 20.
- 23 - Procédé selon la revendications 19 caractérisé par le fait que la phosphine
- 30 hydrosoluble mise en oeuvre est la TPPTS.

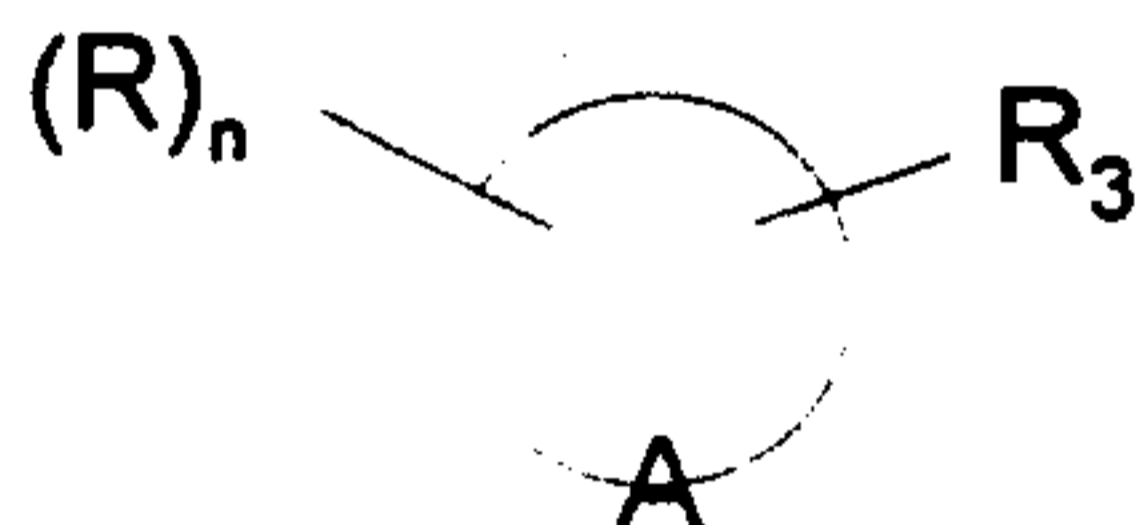
- 24 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de catalyseur au nickel exprimée par le rapport molaire entre le nickel et l'acide arylboronique varie entre $5 \cdot 10^{-6}$ et 0,2, de préférence, entre $5 \cdot 10^{-6}$ et 0,05.
- 5 25 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de phosphine hydrosoluble exprimée par le rapport molaire entre ladite phosphine et le nickel varie entre 3 et 10, de préférence, entre 3 et 5.
- 10 26 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de métal réducteur mise en oeuvre représente la quantité stoechiométrique nécessaire pour réduire Ni^{++} en Ni_0 jusqu'à un excès représentant de 100 % à 500 % de la quantité stoechiométrique.
- 15 27 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la base est choisie parmi les hydroxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux, les carbonates ou hydrogénocarbonates de métaux alcalins, de préférence, le carbonate de potassium, les phosphates métalliques, de préférence, le phosphate de sodium ou potassium.
- 20 28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé par le fait que la quantité de base mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de OH^- et le nombre de moles d'acide arylboronique est choisie de préférence entre 2 et 4 et plus préférentiellement aux environs de 2,0.
- 25 29 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'eau est présente en une quantité représentant de 50 à 100 % du poids du volume eau + solvant organique.
- 30 30 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un solvant organique choisi parmi les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques ; les cétones ; les amides ; le diméthylsulfoxyde ou le sulfolane.
- 35 31 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on prépare in situ un complexe du nickel avec la phosphine hydrosoluble, par mise en oeuvre par voie séparée dans le milieu réactionnel d'un sel de nickel ou d'un complexe de nickel et d'une phosphine hydrosoluble.

32 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on prépare au préalable, extemporanément un complexe du nickel avec la phosfine hydrosoluble puis on l'introduit dans le milieu réactionnel.

5 33 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 25 caractérisé par le fait que la température réactionnelle est comprise entre la température ambiante et 150°C, et de préférence entre 50 et 100°C.

10 34 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on conduit la réaction sous atmosphère de gaz inertes.

35 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 34 caractérisé par le fait que le produit obtenu répond avantageusement à la formule (V) :



(V)

15 dans ladite formule (V), A, R, R₃ et n ont la signification donnée précédemment dans l'une des revendications 2 à 8 et 10 à 13.

20 36 - Procédé selon la revendication 35 caractérisé par le fait que le composé de formule (V) est le 4-méthylbiphényle, le 4-méthoxybiphényle, le 4-trifluorométhylbiphényle, le 2-p-tolylbenzotrile.