

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.12.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 07.06.91 Bulletin 91/23.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE NATIONALE DES
POUDRES ET EXPLOSIFS SOCIETE ANONYME —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : Gauthier Patricia, Marie-France, Le
Moult Michel, Marie, Pierre, Rochelle Jean-Claude et
Senet Jean-Pierre.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Pech Bernard Chef du Service Propriété
Industrielle Société Nationale des Poudres et
Explosifs.

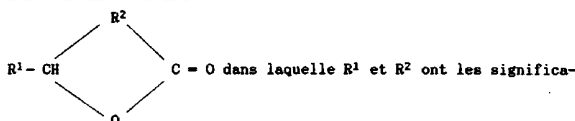
⑤4 Procédé de préparation de chlorures d'acides carboxyliques chlorés.

⑤7 L'invention concerne un procédé de préparation des
chlorures d'aci

des carboxyliques chlorés de formule $R^1 - CH - R^2 - C - Cl$ dans



laquelle R^2 représente le radical $(CH_2)_n$, n étant un nombre
entier de 2 à 4, ou le radical $-CH_2-C(C_6H_5)_2-$ et R^1 repré-
sente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de
1 à 4 atomes de carbone, qui consiste à faire réagir des
lactones de formule



tions précédentes, avec du phosgène, à une température
de 90° à 180°C en utilisant comme catalyseurs des oxydes
ou sulfures de phosphines trisubstitués.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir des chloru-
res d'acides carboxyliques chlorés de grande pureté qui
présentent une excellente stabilité à la lumière et à la cha-
leur et qui sont très utiles comme intermédiaires de syn-
thèse.



L'invention concerne un procédé de préparation de chlorures d'acides carboxyliques chlorés. Elle concerne plus particulièrement un procédé de préparation de chlorures d'acides carboxyliques aliphatiques chlorés par phosgénation de lactones aliphatiques.

Le brevet FR n° 1 080 261 décrit la préparation de chlorures d'acides carboxyliques chlorés par phosgénation de lactones en particulier de la 4-butyrolactone en présence de pyridine comme catalyseur à une température de 120°C. Mais il est difficile de reproduire les résultats mentionnés, en particulier ceux de l'exemple 2, comme il est indiqué dans la demande de brevet européen n° 253 214.

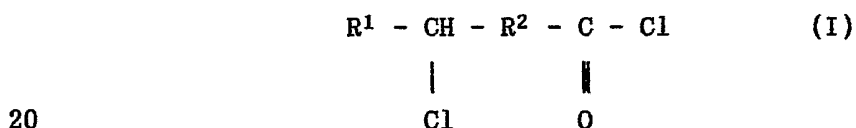
Dans l'article de D.J. Burton et W.M. Koppes (J. Org. Chem., Vol 40, N° 21, 1975, pp. 3026 à 3031), le chlorure aromatique d'orthochlorométhylbenzoyle a été obtenu à partir de la lactone aromatique correspondante avec un dichlorotriphénylphosphorane en excès mais ce composé est un réactif de laboratoire très cher qui n'est pas stable et est particulièrement sensible à l'hydrolyse. De plus il réagit avec le chlorure d'acide formé et il est préférable de l'utiliser après sa complexation avec un acide de Lewis tel que BF₃, ce qui rend encore plus compliqué le procédé. A part la transformation du phtalide mentionné aucun autre essai n'a été réalisé à partir d'autres lactones.

Selon la demande de brevet européen EP n° 253 214 récemment déposée on effectue la phosgénation de lactones telle que les butyrolactone, valérolactone ou caprolactone en présence d'un sel d'ammonium quaternaire à température élevée et de préférence en présence également d'acide chlorhydrique. Mais les sels d'ammonium quaternaires utilisés comme catalyseurs présentent l'inconvénient d'être plutôt instables à température élevée et perdent donc une partie de leur activité. L'acide chlorhydrique employé en quantité importante est particulièrement corrosif à haute température et nécessite

des installations et des précautions particulières. Il se produit des réactions parasites. La lactone polymérise et l'agitation correcte du milieu n'est pas aisée. D'autres impuretés se forment par décomposition. La mise en oeuvre de ce procédé est par conséquent
 5 difficile. Plusieurs opérations successives sont nécessaires pour obtenir de bons rendements.

Les chlorures d'acides carboxyliques chlorés sont particulièrement recherchés depuis plusieurs années comme intermédiaires de
 10 synthèse pour la fabrication de médicaments et de phytosanitaires, il existe donc un besoin de les obtenir de façon simple et économique ainsi qu'avec de bons rendements. Ces chlorures doivent de plus présenter une bonne stabilité à la lumière et au stockage.

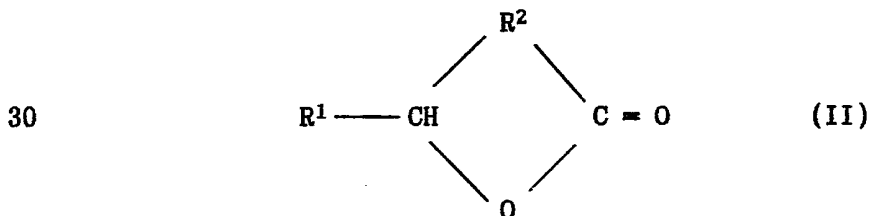
15 Il a maintenant été trouvé que l'on pouvait préparer des chlorures d'acides carboxyliques chlorés de formule



dans laquelle R^2 représente le radical $(\text{CH}_2)_n$, n étant un nombre entier de 2 à 4, ou le radical $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-$ et

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 25

par réaction des lactones de formule



dans laquelle R^1 et R^2 ont les significations précédentes, avec du phosgène à une température comprise entre 90° et 180°C , en utilisant
 35 comme catalyseurs des oxydes ou des sulfures de phosphines

trisubstitués de formule



5

dans laquelle Y^1 , Y^2 et Y^3 identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes alkyles ayant jusqu'à 4 atomes de carbone et X représente un atome d'oxygène ou dans laquelle Y^1 , Y^2 et Y^3 identiques ou différents représentent chacun un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes alkyles ayant jusqu'à 4 atomes de carbone et X représente un atome de soufre, ou les produits de réaction des composés de formule III avec des agents chlorurants, ou encore
10
15 des mélanges de ces composés.

Les lactones qui peuvent être transformées selon le procédé selon l'invention sont de préférence les lactones de formule II dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle. A titre d'exemple on peut citer la 4-butyrolactone, la 4-valérolactone, la 5-valérolactone, la 6-caprolactone, la 2,2-diphényl-4-butyrolactone.
20

Des catalyseurs qui conviennent bien dans le cadre de la présente invention sont les composés de formule III dans lesquels Y^1 , Y^2 et Y^3 identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 4 à 12 atomes de carbone ou un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes méthyles.
25

Les composés de formule III dans laquelle Y^1 , Y^2 et Y^3 sont identiques et représentent chacun un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 6 à 10 atomes de carbone ou un radical phényle conviennent particulièrement bien.
30

On peut également remplacer les composés de formule III par leurs produits de réaction avec des agents chlorurants connus tels que le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, le phosgène et
35 le pentachlorure de phosphore, qui sont obtenus de façon classique

par mélange des composés.

On peut également employer un mélange des composés de formule III et de ces produits de réaction.

Comme exemples de catalyseurs utilisables selon l'invention on peut citer l'oxyde de tributylphosphine, l'oxyde de trioctylphosphine, l'oxyde de tridodécylphosphine, l'oxyde de triphénylphosphine, le sulfure de triphénylphosphine.

Les catalyseurs préférés dans le cadre de la présente invention sont l'oxyde de trioctylphosphine et l'oxyde de triphénylphosphine.

Des quantités très faibles des catalyseurs précédemment décrits sont suffisantes pour la bonne réalisation du procédé. Elles sont généralement comprises entre 0,1 et 5% en mole par rapport à la lactone de départ et de préférence entre 0,5 et 2,5%.

La température de réaction peut être comprise entre 90° et 180°C. Elle est de préférence comprise entre 120° et 160°C.

La réaction est de préférence effectuée en absence de solvant. On peut cependant ajouter un milieu solvant inerte vis à vis des composés présents dans le milieu, en particulier du phosgène. Comme solvants on peut citer par exemple les solvants aromatiques chlorés ou non ayant un point d'ébullition suffisamment élevé tels que le monochlorobenzène, le dichlorobenzène, l'isopropylbenzène et les xylènes.

Le phosgène est généralement ajouté en quantité stoechiométrique ou en excès. Cet excès est de préférence compris entre 10 et 20%.

Le procédé selon la présente invention peut être mis en oeuvre soit en discontinu soit en continu à la pression atmosphérique ou à une pression voisine de la pression atmosphérique dans des dispositifs de phosgénation connus.

Selon un mode opératoire approprié, la lactone, le catalyseur et éventuellement le solvant sont tout d'abord introduits dans le réacteur. Le milieu réactionnel est chauffé à la température choisie puis on fait passer progressivement le phosgène gazeux dans le milieu. Le dioxyde de carbone formé et le phosgène en excès sont

refroidis dans un condenseur. A la fin de la réaction le milieu est refroidi, on fait passer un courant d'azote. Le chlorure d'acide chloré formé peut être isolé de façon habituelle, par exemple par distillation ou par cristallisation.

5

Le procédé selon l'invention permet à partir de matières premières disponibles sur le marché d'obtenir avec des rendements élevés des chlorures d'acides carboxyliques chlorés de grande pureté qui présentent de plus une excellente stabilité à la lumière et à la chaleur.

10

Les oxydes de phosphine utilisés comme catalyseurs sont très stables dans les conditions de la présente réaction et peuvent être utilisés une ou plusieurs fois avec la même efficacité. Il est donc possible de les recycler ou de réutiliser le résidu de distillation pour une nouvelle opération.

15

Les chlorures d'acides carboxyliques chlorés obtenus sont particulièrement utiles comme intermédiaires de synthèse par exemple pour la préparation des cétones chlorés ou pour former des produits pharmaceutiques tels que des neuroleptiques, des antiallergiques, des antidépresseurs et des antidiarrhéiques, ou des produits phytosanitaires tels que des insecticides.

20

Les exemples suivants illustrent l'invention :

25

Exemple 1

Dans un réacteur de phosgénation, comportant un thermomètre, un agitateur, une arrivée de gaz et un condenseur, on introduit 172 g (2 moles) de 4-butyrolactone et 5,6 g (0,02 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. On chauffe le mélange à 140°C et on fait barboter le phosgène gazeux.

30

Après avoir introduit 240 g de phosgène en 9 h de temps de réaction, le milieu réactionnel est refroidi et dégazé par bullage d'azote. Une distillation sous pression réduite permet de récupérer 233,5 g de chlorure de chloro-4-butyroyle, soit un rendement de 82% (point d'ébullition : 82°C sous 33 mm Hg). La pureté de ce

35

chlorure déterminée par analyse CPG est de 99%.

Exemple 2

Dans un réacteur de 4 l, muni des mêmes dispositifs que précédemment, on introduit 2 500 g (29 moles) de 4-butyrolactone, 80 g (0,285 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. Le milieu est chauffé à 140°C et le phosgène gazeux est introduit lentement. La transformation est complète au bout de 12h après avoir introduit 3 200 g de phosgène (32,3 moles).

Après dégazage et distillation sous pression réduite, on obtient 3 560 g de chlorure de chloro-4-butyroyle dont la pureté déterminée par analyse CPG est de 99%, soit un rendement de 86% (point d'ébullition 70°C sous 20 mm Hg).

Exemple 3

Dans un réacteur de 4 l, du même type que celui de l'exemple 2, on introduit 2 500 g (29 moles) de 4-butyrolactone, 500 g du pied de cuve de l'opération décrite à l'exemple 2 contenant l'équivalent de 80 g (0,285 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. Le milieu est chauffé à 140°C et le phosgène gazeux est introduit lentement. La transformation est complète au bout de 13 h après avoir introduit 3 400 g de phosgène (34,34 moles). Après dégazage et distillation sous pression réduite, on obtient 3 640 g de chlorure de chloro-4-butyroyle (25,8 moles) de pureté 98,9% (analyse CPG), soit un rendement de 88,9% (point d'ébullition : 70°C sous 20 mm Hg).

Les résultats des tests de stabilité à la lumière et en enceinte climatique du chlorure obtenu sont les suivants :

Stabilité à la lumière

Coloration APHA

Température : 20°C

Initiale : 30

30 Durée : 1 mois

Final : 30

Stabilité en enceinte climatique

Coloration APHA

Température : 50°C

Initiale : 30

Durée : 1 mois

Final : 30

Exemple 4

Comme à l'exemple 1, on introduit dans le réacteur 172 g (2 moles) de 4-butyrolactone et 7,7 g (0,02 mole) d'oxyde de trioctylphosphine. On chauffe le mélange à 150°C et on introduit 272 g de phosgène gazeux en 15 h. Le milieu réactionnel est refroidi et dégazé. Une distillation sous pression réduite permet de récupérer 218,6 g de chlorure de chloro-4-butyroyle, pur à 98% (analyse CPG), soit un rendement de 76% (point d'ébullition 60°C sous 14 mm Hg).

10 Exemple 5

Comme à l'exemple 1, on introduit dans le réacteur 200 g (2 moles) de 4-valérolactone et 11,2 g (0,04 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. On chauffe le milieu à 150°C et on introduit 268 g de phosgène gazeux en 9 h. Le milieu réactionnel est refroidi et dégazé. Le chlorure de chloro-4-méthyl-butyroyle est séparé par distillation (point d'ébullition : 68°C sous 18 mm Hg). Le rendement est de 70% par rapport à la 4-valérolactone ayant réagit.

20 Exemple 6

Comme à l'exemple précédent, on introduit dans le réacteur 200 g (2 moles) de 5-valérolactone et 11,2 g (0,04 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. On chauffe le mélange à 140°C. Après avoir introduit 236 g de phosgène gazeux en 5 h, le milieu réactionnel est refroidi et dégazé. Une distillation sous pression réduite permet de récupérer 217 g de chlorure de chloro-5-valéroyle, d'une pureté de 99% (analyse CPG) soit un rendement de 70% (point d'ébullition : 59°C sous 0,25 mm Hg).

30 Exemple 7

Comme précédemment, on introduit dans le réacteur 228,4 g (2 moles) de 6-caprolactone et 5,6 g (0,02 mole) d'oxyde de triphénylphosphine. On chauffe le mélange à 140°C et on introduit progressivement 265 g de phosgène gazeux. La conversion de la lactone est complète au bout de 6 h. Une distillation sous pression réduite permet de séparer 270 g de chlorure de chloro-6-caproyle, d'une

pureté de 99%, soit un rendement de 79% (point d'ébullition : 67°C sous 0,3 mm Hg).

Exemple 8

5 Comme précédemment, on introduit dans le réacteur 100 g
(0,419 mole) de 2,2-diphényl-4-butyrolactone et 1,15 g (4×10^{-3}
mole) d'oxyde de triphénylphosphine. On chauffe progressivement le
milieu à 150°C et on introduit lentement 72 g de phosgène gazeux à
cette température. Après 15 h de réaction l'avancement de la réaction
10 est de 60%. Le milieu est alors refroidi, puis dégazé à l'azote.
Par distillation on obtient le chlorure de 2,2-diphényl-4-chloro-
butyrole. Point d'ébullition 200°C sous 0,9 mm Hg.

15

20

25

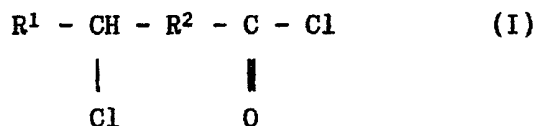
30

35

Revendications

1. Procédé de préparation des chlorures d'acides carboxyliques chlorés de formule

5

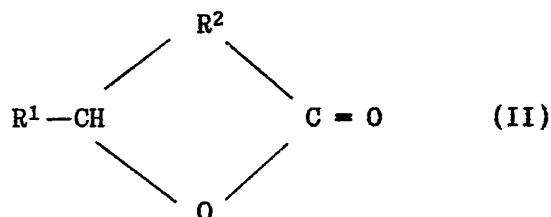


10 dans laquelle R^2 représente le radical $(\text{CH}_2)_n$, n étant un nombre entier de 2 à 4, ou le radical $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-$ et

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

par réaction des lactones de formule

15



20 dans laquelle R^1 et R^2 ont les significations précédentes, avec du phosgène, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 90° à 180°C en utilisant comme catalyseurs des oxydes ou sulfures de phosphines trisubstitués de formule

25



30 dans laquelle Y^1 , Y^2 et Y^3 identiques ou différents représentent chacun un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes alkyles ayant jusqu'à 4 atomes de carbone et X représente un atome d'oxygène ou dans laquelle Y^1 , Y^2 et Y^3 identiques ou différents représentent chacun un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes alkyles ayant jusqu'à 4 atomes de carbone et X représente un atome de soufre, ou les produits de réaction

35

des composés de formule III avec des agents chlorurants, ou encore des mélanges de ces composés.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le catalyseur est ajouté en proportions comprises entre 0,1 et 5%, de préférence entre 0,5 et 2,5% en mole par rapport à la lactone.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que Y^1 , Y^2 et Y^3 représentent chacun un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 4 à 12 atomes de carbone ou un radical phényle qui peut porter un ou plusieurs groupes méthyles.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le phosgène est ajouté en quantité stoechiométrique ou en excès, de préférence compris entre 10 et 20% en mole par rapport à la lactone.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que Y^1 , Y^2 et Y^3 sont identiques et représentent chacun un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 6 à 10 atomes de carbone ou un radical phényle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le catalyseur utilisé est l'oxyde de trioctylphosphine ou l'oxyde de triphénylphosphine.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la température est comprise entre 120° et 160°C.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la réaction a lieu dans un milieu solvant inerte vis à vis des composés présents choisis parmi les hydrocarbures aromatiques chlorés ou non.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes

caractérisé en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes
5 caractérisé en ce que la lactone est choisie parmi la 4-butyrolactone, la 4-valérolactone, la 5-valérolactone, la 6-caprolactone, la 2, 2-diphényl-4-butyrolactone.

10

15

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 8916094
FA 437952

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR-A-2 227 255 (FARBWERKE HOECHST) * Revendication 1 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 C 53/00 C 07 C 51/00 C 07 C 69/00 C 07 C 67/00
Date d'achèvement de la recherche 28-08-1990		Examineur KLAG M.J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		