

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 novembre 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/092226 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : B01J 31/02,
C07B 39/00, C07C 205/12, 205/10

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01286

(22) Date de dépôt international : 12 avril 2002 (12.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/05034 12 avril 2001 (12.04.2001) FR
02/04522 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : RHO-
DIA CHIMIE [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,
F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : SCHA-
NEN, Vincent [FR/FR]; 5 rue du docteur Crestin, F-69007
Lyon (FR). CRISTAU, Henri-Jean [FR/FR]; 5 impasse
Le Clos, F-34130 Saint-Aunès (FR). TAILLEFER, Marc
[FR/FR]; 229 rue Devois, F-34570 Vailhauques (FR).

(74) Mandataire : FABRE, Madeleine-France; Rhodia Ser-
vices, Direction de la Propriété Indust., 40 rue de la Haie-
Coq, F-93306 Aubervilliers Cedex (FR).

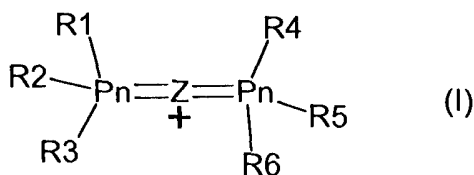
Publiée :

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

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

(54) Title: CATALYSTS FOR NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION, SYNTHESIS THEREOF, COMPOSITION CONTAINING SAME AND USE THEREOF

(54) Titre : CATALYSEURS POUR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE, LEUR SYNTHÈSE, COMPOSITION EN CONTENANT ET LEUR UTILISATION



(57) Abstract: The invention concerns novel catalysts for aromatic nucleophilic substitution. Said catalysts are compounds of the general formula (I), wherein: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆, identical or different, are selected among hydrocarbon radicals; the Pn's, advantageously the same, are selected among metalloïd elements of column V of a period higher than nitrogen; Z is a metalloïd element of column V, advantageously distinct from Pn; preferably a nitrogen (N, P, As, Sb). The invention is applicable to organic synthesis.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet de nouveaux catalyseurs de substitution nucléophile aromatique. Ces catalyseurs sont des composés de formule générale formule (I), où: a) R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydrocarbonés; b) les Pn, avantageusement les mêmes, sont choisis parmi les éléments métalloïdes de la colonne V d'une période supérieure à celle de l'azote; c) Z est un élément métalloïde de la colonne V, avantageusement distinct de Pn; de préférence un azote (N, P, As, Sb). Application à la synthèse organique.

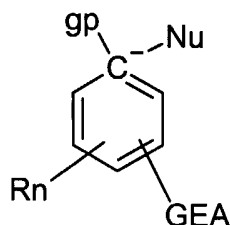
CATALYSEURS POUR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE, LEUR SYNTHÈSE, COMPOSITION EN CONTENANT ET LEUR UTILISATION

5

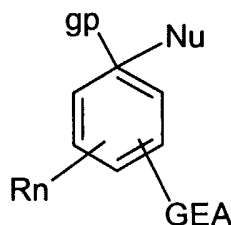
La présente invention concerne une nouvelle méthode pour réaliser des substitutions nucléophiles, notamment de type SN_{Ar} et vise plus particulièrement de nouveaux catalyseurs. Bien que l'effet en soit moins marqué, elle vise aussi l'utilisation de ces catalyseurs pour des réactions SN_2 .

L'invention intéresse plus particulièrement les réactions de substitution nucléophile aromatique impliquant le schéma réactionnel suivant :

- attaque d'un agent nucléophile au niveau d'un substrat aromatique avec création d'une liaison entre ledit agent nucléophile et ledit substrat, au niveau d'un carbone portant un groupe partant, de manière à former un composé intermédiaire dit intermédiaire de Meisenheimer (lorsque le nucléophile est un anion) ou équivalent, puis
- départ dudit groupe partant.



Exemple d'intermédiaire de Meisenheimer avec R radical éventuel
n le nombre de substituants
GEA Groupe Electro-Attracteur
Nu nucléophile anionique



Exemple d'intermédiaire équivalent à celui de Meisenheimer avec R radical éventuel
GEA Groupe Electro-Attracteur
Nu nucléophile neutre

On trouvera ci-après des exemples d'intermédiaire de SN_{Ar} :

Ce type de réactions est particulièrement avantageux pour obtenir des dérivés aromatiques halogénés et notamment utilisés pour effectuer des échanges entre fluor, d'une part, et halogène(s) de rang plus élevé ou pseudohalogène sur un substrat aromatique.

Le groupe partant peut ainsi être un groupement nitro, avantageusement un pseudohalogène, ou de préférence un atome d'halogène, surtout de nombre atomique supérieur à celui du fluor.

25

On entend désigner par pseudohalogène un groupement dont le départ conduit à un anion oxygéné, la charge anionique étant portée par l'atome de chalcogène et dont l'acidité est au moins égale à celle de l'acide acétique, avantageusement à la seconde acidité de l'acide sulfurique et, de préférence, à celle de l'acide trifluoroacétique. Pour se placer sur l'échelle des acidités, il convient de faire référence aux pKa pour les acidités moyennes à fortes depuis les acides carboxyliques jusqu'à l'acide acétique et de se placer sur l'échelle des constantes de Hammett (confère Figure 1) à partir de l'acide trifluoroacétique.

A titre illustratif de ce type de pseudohalogènes, on peut en particulier citer les acides sulfiniques et sulfoniques, perhalogénés sur le carbone porteur du soufre ainsi que les acides carboxyliques perfluorés en α de la fonction carboxylique.

Lorsque le groupe partant est un groupement nitro, ce dernier est généralement remplacé par un atome de chlore ou de fluor. Toutefois, la plupart de ces réactifs nécessitent d'opérer à des températures très élevées et le mécanisme ne s'avère pas toujours être une substitution nucléophile. Par ailleurs, le départ du groupe nitro conduit à la formation de dérivés oxygénés et halogénés d'azote particulièrement agressifs à l'égard du substrat, voire explosifs.

En ce qui concerne la variante impliquant la substitution d'un atome d'halogène présent sur un noyau aromatique par un autre atome d'halogène, elle nécessite généralement au moins une désactivation partielle dudit noyau. A cet effet, le radical aryle à transformer est de préférence appauvri en électrons et possède une densité électronique au plus égale à celle du benzène, au plus voisine de celle d'un chlorobenzène, de préférence d'un dichlorobenzène.

Cet appauvrissement peut être dû à la présence dans le cycle aromatique (à six chaînons) d'un hétéroatome comme par exemple dans la pyridine, la quinoléine (l'appauvrissement dans ce cas implique un cycle à six chaînons). Dans ce cas particulier, l'appauvrissement est suffisamment important pour que la réaction de substitution soit très facile et ne nécessite pas d'activation annexe particulière. L'appauvrissement en électrons peut être également induit par des substituants électroattracteurs présents sur ce cycle aromatique. Ces substituants sont de préférence choisis parmi les groupes attracteurs par effet inductif ou par effet mésomère tel que défini dans l'ouvrage de référence en chimie organique "Advanced Organic Chemistry" par M. J. MARCH, 3^{ème} édition, éditeur Willey, 1985 (cf. notamment pages 17 et 238). A titre illustratif de ces groupes électroattracteurs, on peut notamment citer les groupes NO₂, ammoniums quaternaires, Rf et notamment CF₃, CHO, CN, COY avec Y pouvant être un atome de chlore, brome, fluor ou un groupement alcoyloxyle.

Les réactions d'échanges halogène-halogène évoquées ci-dessus constituent en fait la voie de synthèse principale pour accéder aux dérivés fluorés aromatiques.

C'est ainsi que l'une des techniques les plus employées pour fabriquer un dérivé fluoré consiste à faire réagir un dérivé aromatique halogéné, en général chloré, pour échanger le ou les halogène(s) avec un ou plusieurs(s) fluor(s) d'origine minérale. On utilise, en général, un fluorure de métal alcalin, le plus souvent d'un poids atomique élevé tel que par exemple les fluorures de sodium et surtout de potassium, de césium et/ou de rubidium.

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

Dans ces conditions, de nombreux procédés tels que par exemple ceux décrits dans le certificat d'addition français N°2 353 516 et dans l'article Chem. Ind.(1978)-56 ont été proposés et mis en œuvre industriellement pour obtenir des fluorures d'aryle, aryles sur lesquels sont greffés des groupements électroattracteurs ou bien aryles naturellement pauvres en électrons, comme par exemple les noyaux pyridiniques.

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

La réaction est lente et nécessite, en raison d'un temps de séjour élevé, des investissements importants. Cette technique, ainsi qu'on l'a déjà mentionné, est en général utilisée à des températures élevées pouvant atteindre les alentours de 250°C, voire 300°C dans le cas des noyaux peu appauvris en électrons, c'est-à-dire dans la zone où les solvants organiques les plus stables commencent à se décomposer.

Les rendements restent relativement médiocres à moins que l'on utilise des réactifs particulièrement chers comme les fluorures de métal alcalin dont la masse atomique est supérieure à celle du potassium.

Enfin, compte tenu du prix de ces métaux alcalins, leur utilisation industrielle n'est justifiable que pour des produits à haute valeur ajoutée et lorsque l'amélioration de rendement et de cinétique le justifie ce qui est rarement le cas.

Pour résoudre ou pour pallier ces difficultés, de nombreuses améliorations ont été proposées. Ainsi l'on propose de nouveaux catalyseurs et notamment on peut citer les tétradialcoylamino phosphonium et notamment ceux qui sont décrits dans les demandes de brevet déposées au nom de la société allemande Hoechst et de ses diadoques Clariant et Aventis (par exemple USP 6,114,589 ;

US 6,103,659 ; etc...) et dans les demandes de brevet déposées au nom de la société Albemarle.

Ces nouveaux catalyseurs présentent, certes, quelques avantages par rapport aux catalyseurs usuels mais n'apportent pas d'avantage en proportion de leurs prix et de leur complexité.

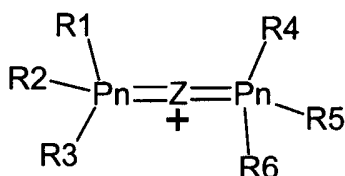
C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir des catalyseurs de substitution nucléophile qui permettent notamment une catalyse des réactions SN_2 et surtout SN_{Ar} .

Un autre but de la présente invention est de fournir des catalyseurs de substitution nucléophile qui permettent notamment une catalyse des réactions SN_{Ar} et ce, même quand le noyau siège de ladite SN_{Ar} n'est que faiblement appauvri en électrons.

Un autre but de la présente invention est de fournir des catalyseurs de substitution nucléophile qui soient aussi des agents de transfert de phase.

Un autre but de la présente invention est de fournir des catalyseurs de substitution nucléophile qui présentent une température de décomposition assez élevée, par exemple au moins égale à $200^\circ C$, avantageusement à $250^\circ C$, et même à $300^\circ C$.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints au moyen de l'utilisation comme catalyseur de substitution nucléophile, de composé de formule générale (I) :

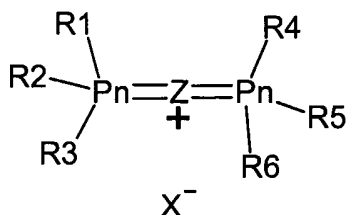


où :

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 , identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydrocarbonés, l'un des R_1 , à R_6 pouvant être un hydrogène lorsque les autres R_1 à R_6 sont tels que la molécule contient plus d'une, de préférence plus de deux, séquence $Pn=Z=Pn$ (dans ce cas un, ou plusieurs, Pn peut être commun à plusieurs séquence et Pn est avantageusement P et Z est avantageusement N) ;
- les Pn , avantageusement les mêmes, sont choisis parmi les éléments métalloïdes de la colonne V d'une période supérieure à celle de l'azote ;
- Z est un élément métalloïde de la colonne V, avantageusement distinct de Pn ; de préférence un azote (N, P, As, Sb).

Le fait que l'un des R_1 à R_6 soit hydrogène n'est pas préféré.

Les composés de formule (I) peuvent être neutres et dans ce cas sont amphotères, en d'autres termes porteurs dans la même molécule de la fonction cationique exposée dans la formule (I) et de la fonction anionique assurant la neutralité électrique ; mais les composés de formule (I) les plus faciles d'usage sont des composés cationiques et sont avantageusement introduits sous la forme de sel de formule (II) :



où :

- X⁻ est un contre-ion choisi parmi les anions et les mélanges d'anions, lesquels anions et mélanges d'anions sont avantageusement choisis parmi les anions monovalents ;
 - lesdits radicaux hydrocarbonés R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆, sont en général choisis parmi :
 - les alcoyles ;
 - les aryles éventuellement substitués ;
 - les groupes amino et imino avantageusement dont l'azote lié à un Pn ne porte pas d'hydrogène, parmi les groupes amino on choisit de préférence N,N dialcoylamino N,N, diarylmino, N-aryl, N-alcoylamino ; parmi les groupe imino il convient en particulier les mono- et diarylcétimino, les phophinimino, et notamment les trialcoyl-, dialcoylaryl-, diarylcoyl- et triaryl-phophinimino, les dérivés de type amidine [de formule >N-C(-)=N- où (-) représente une liaison ouverte] y compris cyclique et y compris les guanidines [(>N-)₂C=N-] peuvent être accrochés au Pn par leur fonction amine ou par leur fonction imine ;
 - les groupes phosphino, tels que dialcoylphosphino alcoylarylphosphino et surtout diarylphosphino ; mais, surtout lorsque Pn est phosphore, il est préférable qu'il y ait au plus deux, avantageusement, au plus un tel groupe par atome de Pn ;
 - les hydrocarbyloxyles ;
 - le bras d'un polymère.
- Ainsi qu'on le verra ultérieurement les composés où les R₄, R₅, voire R₆ sont des phosphinimino, sont aisés à synthétiser. Parmi ces phosphinimino on peut citer ceux dont le phosphore porte des aryles, des alcoyles ou des dialcoylamino.

Les aryles entrant dans le composé ci-dessus sont avantageusement homocycliques pris dans le sens d'antonyme à hétérocyclique.

Le terme alcoyle est pris dans son sens étymologique du reste d'un alcool dont on a enlevé la fonction OH. Ainsi il comporte essentiellement les radicaux dont la liaison libre est portée par un atome de carbone d'hybridation sp^3 , lequel atome de carbone n'est relié qu'à des carbones ou des hydrogènes. Dans le cadre de la présente invention, parmi les alcoyles, il convient de citer outre les composés de formules C_nH_{2n+1} , les alcoyles qui sont substitués par des atomes et/ou des fonctions (selon les applications il est préférable pour éviter les réactions parasites de choisir des fonctions qui soient inertes dans les conditions de mise en œuvre de l'invention) et notamment ceux qui sont porteurs de fonction(s) éther(s) et en particulier les enchaînements mono- oligo- ou poly-éthoxylés issus des époxydes notamment d'éthylène et/ou de fonction amine peralcoylée, ceux qui sont substitués par des halogènes, ceux qui sont porteurs de noyau(x) aromatique(s).

Lesdits alcoyles peuvent également être porteurs de fonctions phosphonium ou ammonium quaternaires ;

Sauf lorsqu'ils représentent un bras, les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 présentent avantageusement au plus 20 atomes de carbone et, sauf si elle est reliée à un polymère, la molécule comporte au total au plus 100 atomes de carbone, de préférence au plus 60 atomes de carbone.

Il est préférable qu'au plus 2 des R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 , représentent un bras de polymère ; ce bras est relié à l'atome P_n correspondant par l'intermédiaire d'une liaison avec un atome de carbone de nature aliphatique ou aromatique ou par l'intermédiaire d'une liaison avec un groupe imino ou amino.

Il est toutefois plus pratique d'utiliser des molécules qui soient non liées à un polymère.

Pour des raisons de facilité de synthèse, il est préférable que R_1 , R_2 , R_3 soient identiques. Il en va de même pour R_4 , R_5 , et R_6 .

Les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 peuvent être reliés entre eux et former des cycles.

En particulier :

- R_1 , R_2 , R_3 peuvent être reliés entre eux et former des cycles, et
- R_4 , R_5 , et R_6 peuvent être reliés entre eux et former des cycles.

Lorsque les P_n sont les mêmes, la synthèse des catalyseurs où les R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 sont les mêmes, est plus aisée et donc moins coûteuse. Dans cette mesure, ils sont donc préférés. Toutefois l'activité des composés ne comportant pas cette symétrie autour de Z est très fréquemment excellente.

Ainsi que cela a été exposé ci-dessus, lorsque lesdits radicaux hydrocarbonés R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 sont reliés par un carbone aux atomes Pn, cet atome de carbone peut être d'hybridation sp^3 aliphatique, ou d'hybridation sp^2 , c'est-à-dire surtout de nature aromatique en raison de l'instabilité des groupes vinyliques. Les liens avec les atomes de nature aromatique sont préférés. Une autre sorte de liens est préférée, c'est le lien au travers de l'atome d'azote d'une fonction amine ou d'une fonction imine.

Ainsi il est souhaitable qu'au moins 3, avantageusement au moins 4, de préférence au moins 5, plus préférentiellement la totalité des R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 soient liés au Pn au travers d'atome de carbone aromatique et/ou d'atome d'azote de fonction amine ou imine peralcoylée.

Lorsque les imines peralcoylées sont des phosphonimines l'on se trouve en présence de plusieurs séquences de type $Pn=N=Pn$ avec un atome commun Pn, dans ce cas pour assurer une solubilité dans les solvants lorsque la molécule est symétrique d'ordre 4 (quatre substituants identiques) autour d'un phosphore, il est préférable qu'il y ait un nombre d'atomes de carbone supérieur d'au moins un tiers, avantageusement d'au moins la moitié de la somme des azotes et des phosphores.

Les contre-ions sont avantageusement choisis parmi les anions et les mélanges d'anions X^- peu nucléophiles, c'est-à-dire lorsque qu'ils sont uniques, sont tels que XH présente un pKa au plus égal à 3, avantageusement à 2, de préférence à 1, plus préférentiellement à zéro et lorsqu'ils sont constitués d'un mélange d'anions l'un au moins des anions est peu nucléophile.

Il convient toutefois de mentionner que les contre ions correspondant aux super acides affaiblissent l'effet catalytique, ainsi le bromure est plus efficace que BF_4^- . Aussi dans les cas où cela est possible et où la catalyse doit être forte, est-il préférable d'éviter les contre-anions qui correspondent à une constante de Hammett élevée et ainsi choisir des anions correspondant à des acides dont la constante de Hammett est au plus égale à 12, de préférence à 10.

Selon un des modes préférés de l'invention, cette utilisation est mise en œuvre dans un procédé utile pour réaliser une substitution nucléophile de type SN_{Ar} sur un substrat aromatique, caractérisé en ce que l'on soumet un substrat aromatique de formule générale (III) :



- où Ar est un radical aromatique dans lequel le noyau porteur de Ξ est appauvri en électrons soit parce qu'il comporte au moins un hétéroatome dans son cycle, soit parce que la somme des σ_p de ses substituants, hors le Ξ , est au moins égale à 0,2, avantageusement à 0,4, de préférence à 0,5 ; les substituants

pouvant être des groupes partants susceptibles de donner lieu à une nouvelle substitution et ainsi d'être notés Ξ , dans une SN_{Ar} ultérieure ;

- où Ξ est un groupe partant, avantageusement sous la forme d'un anion Ξ^- ;
à l'action d'un agent nucléophile susceptible de s'échanger avec le ou au moins
5 l'un des substituants Ξ en présence d'un catalyseur de formule (I).

Il est souhaitable que le rapport molaire entre le catalyseur et l'agent nucléophile utilisé dans la réaction soit au moins égal à 0,1‰, avantageusement à 0,5‰, de préférence à 1‰, plus préférentiellement 0,5%.

Il est également souhaitable que le rapport molaire entre le catalyseur et le
10 substrat utilisé dans la réaction soit au moins égal à 0,1‰, avantageusement à 0,5‰, de préférence à 1‰, plus préférentiellement 0,5%.

Il n'existe pas à proprement parler de limite supérieure mais, sauf à utiliser le composé de formule II comme réactif vecteur de X^- , qui alors est le nucléophile, il est plus économique que le rapport molaire entre le catalyseur et l'agent
15 nucléophile utilisé dans la réaction soit au plus égal à 1/3, avantageusement à 1/5, de préférence à 10%.

Avantageusement Ξ^- est moins nucléophile que l'agent nucléophile avec lequel il va s'échanger ; comme les échelles de nucléophilie sont difficiles à utiliser, l'homme de métier pourra utiliser la règle empirique que ΞH est
20 avantageusement plus acide que le nucléophile sous forme protonnée. Ξ peut être un groupement nitro ou ammonium quaternaire, mais il est préférable qu'il soit un groupement pseudohalogène ou de préférence un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome et l'iode.

On entend désigner par pseudohalogène, un groupement dont le départ
25 conduit à un anion oxygéné, la charge anionique étant portée par l'atome de chalcogène et dont l'acidité, exprimée par la constante de Hammett, est au moins égale à celle de l'acide acétique, avantageusement à la seconde acidité de l'acide sulfurique et de préférence à celle de l'acide trifluoroacétique.

A titre illustratif de ce type de pseudohalogènes, on peut en particulier citer
30 les anions correspondant aux acides sulfoniques et sulfoniques, avantageusement perhalogénés sur le carbone porteur du soufre ainsi que les acides carboxyliques perfluorés en α de la fonction carboxylique.

La réaction de substitution nucléophile étant relativement facilitée lorsque Ξ représente un atome d'iode, le procédé revendiqué est plus particulièrement
35 intéressant lorsque Ξ symbolise un atome de chlore, brome ou un pseudohalogène.

En ce qui concerne le ou les substituants de Ar, parfois désignés par «groupements R», ils sont présents au niveau du noyau aromatique, ils sont

sélectionnés de manière que globalement ils induisent un appauvrissement en électrons au niveau du noyau qui soit suffisant pour permettre l'activation du substrat et la stabilisation du complexe Meisenheimer (cf. indication donnée supra).

5 Le substrat aromatique ainsi substitué possède une densité électronique au plus égale à celle du phényle, avantageusement au plus voisine de celle d'un chlorophényle et de préférence d'un difluorophényle.

Cet appauvrissement peut être également dû à la présence dans le cycle aromatique d'un hétéroatome comme par exemple dans la pyridine, la quinoléine.
10 Il est important de souligner que ce type d'appauvrissement n'est observé que lorsque Ar symbolise un composé présentant un cycle à 6 chaînons et l'hétéroatome appartient à la colonne V (essentiellement azote ou phosphore) tel que défini dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société Chimique de France en janvier 1966.

15 De préférence, le ou au moins l'un des groupements R est un substituant électroattracteur et non partant et plus préférentiellement est différent d'un substituant carboné.

Le ou les substituants R lorsqu'ils sont attracteurs peuvent être choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupements suivants :

- 20 - NO₂
- SO₂Alk et SO₃Alk
- Rf et de préférence CF₃
- CN
- CHO
25 - COAlk
- COΞ' , où Ξ' est choisi parmi les mêmes valeurs que Ξ, avec les mêmes préférences
- COOAlk
- phosphone et phosphonate

30 avec le symbole Alk représentant un hydrogène, avantageusement un groupe alcoyle, linéaire ou ramifié, de préférence de C₁ à C₄.

Comme exemples de groupements R préférés, on peut plus particulièrement citer les atomes d'halogène et le groupement nitro.

Le ou les substituants R électroattracteurs sont plus préférentiellement localisés en position ortho et/ou para par rapport au(x) groupement(s) partant(s) Ξ.

35 En ce qui concerne l'agent nucléophile destiné à se substituer au(x) groupement(s) partant(s) X au niveau du substrat aromatique il peut être engendré in situ lors de la réaction d'irradiation.

Comme agent nucléophile susceptible d'être utilisé selon l'invention, on peut notamment citer :

- la phosphine, l'arsine, l'ammoniac,
- les phosphines, arsines, amines et leurs anions,
- 5 - l'eau et son anion,
- les alcools et alcoolates,
- les hydrazines, semi-carbazides,
- les sels d'acides faibles tels les carboxylates, thiolates, thiols, carbonates,
- le cyanure et ses sels,
- 10 - les dérivés maloniques et
- les imines.

Les dérivés nucléophiles azotés présentent un intérêt tout particulier dans le cadre du procédé revendiqué.

Les agents nucléophiles dont la fonction nucléophile est un anion, donnent
15 de bons résultats.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé notamment utile pour réaliser des réactions d'échanges entre le fluor et les halogènes du nombre atomique plus élevé présents sur le substrat aromatique, et notamment les réactions d'échanges entre le fluor et le chlore.

20 Les réactions d'échanges inverses, c'est-à-dire le remplacement d'un halogène par un halogène de rang plus élevé, sont également possibles. Toutefois, ce type de réaction présente un intérêt moindre et est en outre plus difficile à réaliser. Néanmoins, il est à la portée de l'homme de l'art de mettre à profit l'enseignement du présent procédé pour réaliser d'autres réactions
25 d'échanges, et notamment ces réactions d'échanges inverses.

Dans le cas des réactions d'échanges entre le fluor et les halogènes d'un nombre atomique plus élevé, on privilégie l'emploi d'un fluorure à titre d'agent nucléophile.

Avantageusement, le fluorure est un fluorure d'un métal alcalin de nombre
30 atomique au moins égal à celui du sodium et de préférence est un fluorure de potassium.

Le fluorure, alcalin ou alcalino-terreux est au moins partiellement présent sous la forme d'une phase solide.

En général, la réaction est menée à une température inférieure à celle
35 retenue pour une réaction menée avec un catalyseur usuel (dont le paradigme est le tétraméthylammonium).

La réaction est en général menée dans un solvant et, dans ce cas, il est préférable de mener la réaction à une température d'au moins 10°C,

avantageusement 20°C, de préférence 40°C inférieure à celle de la limite de température usuellement admise pour ledit solvant utilisé.

On peut également procéder à une récupération en continu des composés les plus volatiles au fur et à mesure de leur formation. Cette récupération peut être
5 par exemple réalisée par distillation.

Selon un des modes possibles, le chauffage est réalisé partiellement ou totalement par micro-ondes de la présente invention ; dans ce cas il est préférable que les micro-ondes soient émises par périodes courtes (de 10 secondes à 15 minutes) alternant avec des phases de refroidissement. Les durées respectives
10 des périodes d'émission de micro-ondes et des périodes de refroidissement sont choisies de manière à ce que la température à la fin de chaque période d'émission de micro-ondes demeure inférieure à une température initiale fixée et qui est en général inférieure à celle de la résistance des ingrédients du mélange réactionnel.

Il est également possible de réaliser un tel chauffage selon un mode
15 opératoire dans lequel le mélange réactionnel est soumis simultanément aux micro-ondes et à un refroidissement. Selon cette variante, la puissance dégagée par les micro-ondes est alors choisie de manière à ce que, pour une température initiale fixée, généralement celle de fonctionnement, elle soit équivalente à l'énergie évacuée par le système de refroidissement et ceci à la chaleur dégagée
20 ou absorbée par la réaction près.

Un tel procédé de chauffage actinique a par ailleurs pour avantage d'être compatible avec un mode de fonctionnement en continu. Ce mode d'utilisation permet avantageusement de s'affranchir des problèmes d'échanges thermiques susceptibles d'être engendrés lors des opérations d'ouvertures et fermetures du
25 réacteur où sont émises les micro-ondes.

Selon ce mode de fonctionnement, les matériaux à activer sont introduits en continu via un orifice d'entrée au sein du réacteur où ils subissent une activation par micro-ondes et on évacue, en continu, dudit réacteur via un orifice de sortie, les produits activés.

Dans le cas de chauffage actinique par micro-ondes, il est préconisé d'utiliser
30 une puissance dégagée par les micro-ondes comprise entre 1 et 50 watts par milliéquivalent de substrat aromatique. Il est également souhaitable de se plier à la contrainte selon laquelle la puissance dégagée par les micro-ondes est comprise entre 2 et 100 watts par gramme de mélange réactionnel.

Le catalyseur selon l'invention peut être utilisé concomitamment avec un
35 catalyseur réputé être un catalyseur de transfert de phases, surtout quand ce catalyseur est un catalyseur de nature cationique.

Un tel usage concomitant est d'autant plus judicieux que le mécanisme d'action semble différent.

Les meilleurs catalyseurs de transfert de phases utilisables sont en général des oniums, c'est-à-dire ce sont des cations organiques dont la charge est supportée par un métalloïde. Parmi les oniums, il convient de citer les ammoniums, les phosphoniums, les sulfoniums. Mais on peut utiliser aussi d'autres catalyseurs de transfert de phases dès lors que ces catalyseurs de transfert de phases sont chargés positivement. Il peut aussi s'agir de cations cryptés par exemple des éthers couronnes cryptant des alcalins.

Ces catalyseurs de transfert de phases peuvent être utilisés en présence ou en absence, de préférence en présence d'un cation alcalin particulièrement lourd et donc de rang atomique élevé tel que le césium et le rubidium.

Lorsqu'on utilise la présente invention pour la mise en œuvre d'une réaction d'échange chlore/fluor, on utilise en général un solvant aprotique dipolaire, une phase solide constituée au moins partiellement de fluorures alcalins et un cation promoteur de la réaction, ledit cation étant un alcalin lourd ou un agent de transfert de phases organiques, agent de nature cationiques.

La teneur en cation alcalin lorsqu'il est utilisé comme promoteur est avantageusement comprise entre 1 et 5%, de préférence entre 2 et 3% en moles de l'agent nucléophile utilisé. Ces domaines sont des domaines fermés, c'est-à-dire qu'ils comportent leurs limites.

Le réactif peut comporter à titre de promoteur des agents de transfert de phases et qui sont des oniums (cations organiques dont le nom se termine par onium). Les oniums représentent en général 1 à 10%, de préférence de 2 à 5% en moles du substrat aromatique, le contre ion est indifférent mais le plus souvent halogéné.

Parmi les oniums, les réactifs préférés sont les tétraalcoylammoniums de 4 à 28 atomes de carbone, de préférence de 4 à 16 atomes de carbone. Le tétraalcoylammonium est en général du tétraméthylammonium.

Il convient aussi de mentionner les phosphoniums et notamment les phénylphosphoniums qui présentent l'intérêt d'être stables et relativement peu hygroscopiques, toutefois ces derniers sont relativement coûteux.

Le solvant aprotique type halex présente avantageusement un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative epsilon est avantageusement au moins égale à environ 10, de préférence l'epsilon est inférieure ou égale à 100 et supérieure ou égale à 25.

Il a pu être montré que les meilleurs résultats étaient obtenus lorsqu'on utilisait des solvants aprotiques dipolaires qui présentaient un indice donneur

compris entre 10 et 50, ledit indice donneur étant le ΔH (variation d'enthalpie) exprimé en kilocalorie de l'association dudit solvant aprotique dipolaire avec le pentachlorure d'antimoine.

Les oniums sont choisis dans le groupe des cations formés par les colonnes
5 VB et VIB tels que définis dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société Chimique de France en janvier 1966, avec respectivement quatre ou trois chaînes hydrocarbonées.

D'une manière générale, il est connu qu'une granulométrie fine a une influence sur la cinétique. Ainsi, il est souhaitable que ledit solide en suspension
10 présente une granulométrie telle que son d_{90} (défini en tant que la maille laissant passer 90% en masse du solide) est au plus égal à 100 μm , avantageusement au plus égal à 50 μm , de préférence au plus égal à 200 μm . La limite inférieure est avantageusement caractérisée par le fait que le d_{10} dudit solide en suspension est au moins égal à 0,1 μm , de préférence au moins égal à 1 μm .

En général, le rapport entre ledit agent nucléophile, de préférence le fluorure
15 alcalin et ledit substrat est compris entre 1 et 1,5, de préférence aux alentours de 5/4 par rapport à la stœchiométrie de l'échange.

Le taux en masse en matières solides présentes dans le milieu réactionnel est avantageusement au moins égal à 1/5, avantageusement 1/4, de préférence
20 1/3.

L'agitation est avantageusement menée de manière qu'au moins 80%, de préférence au moins 90% des solides, soit maintenu en suspension par l'agitation.

Selon la présente invention, la réaction est avantageusement menée à une température allant d'environ 150 à environ 250°C. Dans la présente description le
25 terme "environ" est employé pour mettre en exergue le fait que les valeurs qui le suivent correspondent à des arrondis mathématiques et notamment que, en l'absence de virgule, lorsque le ou les chiffres les plus à droite d'un nombre sont des zéros, ces zéros sont des zéros de position et non des chiffres significatifs, sauf bien entendu s'il en est précisé autrement.

Il convient toutefois de souligner que lorsque la température augmente, la
30 cinétique augmente mais que la sélectivité diminue.

Un autre but de la présente invention est de fournir une composition susceptible de servir de réactif de substitution nucléophile notamment aromatique.

Ce but est atteint au moyen d'une composition comportant :

- 35
- un solvant aprotique polaire ;
 - un nucléophile ;
 - un composé de formule (I).

Il convient de noter que les composés de formules (I) et (II) se prêtent bien aux techniques usuelles de recyclage.

Un autre but de l'invention, est de fournir outre celui d'avoir fourni une nouvelle famille de composés nouveaux utile comme catalyseurs de substitution
5 nucléophile et présentant un caractère catalytique marqué.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé de synthèse des composés utilisés ou utilisables comme catalyseur de substitution nucléophile d'ordre 2 et notamment de substitution nucléophile dite SN_{ar} .

Ces buts ont été atteints par des composés de formule I dans lesquels le
10 nombre de substituants alcoyle est au plus égal à 2 et dont le nombre total de carbones est au moins égal à 14, de préférence à 16 par charge positive portée par la molécule. Il convient également de signaler qu'il est particulièrement intéressant d'avoir des molécules qui ne soient pas complètement symétriques autour d'un des atomes Z, mais aussi autour d'un des atomes Pn.

Ainsi, on peut indiquer que la somme des carbones des radicaux R_1 , R_2 ,
15 R_3 , R_4 , R_5 et R_6 est supérieure à 12, de préférence au moins égale à 14, avantageusement au moins égale à 16.

On peut également exprimer la condition sur les alcoyles en indiquant qu'au plus 2, de préférence au plus un des R_1 , R_2 , R_3 , d'une part et/ou R_4 , R_5 et
20 R_6 d'autre part représentent un groupe alcoyle.

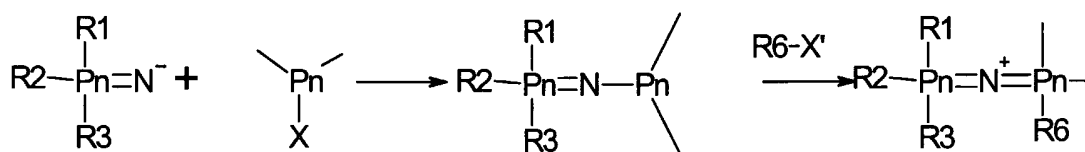
Enfin, lorsque la symétrie n'est pas désirée, on peut exprimer l'absence de symétrie par rapport à Z en indiquant que l'ensemble constitué par R_1 , R_2 et R_3 doit être différent, au moins pour l'un de ces éléments, de l'ensemble R_4 , R_5 , R_6 . En ce qui concerne la non-symétrie autour de l'un des Pn quand elle est
25 désirée, cette absence de symétrie peut s'exprimer de la manière ci-après : l'un au moins des R_4 , R_5 et R_6 doit être différent du radical constitué par $(R_1)(R_2)(R_3)Pn=N-$.

La limitation sur le nombre de dérivés alcoyle est liée au fait que selon la présente invention, il a été montré qu'il était souhaitable que les substituants R_1
30 à R_6 présentent surtout un caractère donneur par effet mésomère afin de mieux délocaliser la charge positive. Cependant, les chaînes alcoyle à nombre de carbone supérieur à 5 peuvent présenter un intérêt pour la compatibilité du catalyseur avec les solvants à caractère peu polaire, c'est-à-dire les solvants qui ne sont pas miscibles en toutes proportions avec l'eau.

Selon la présente invention, les composés visés peuvent être synthétisé
35 par l'action d'iminoïde de formule $(R_1)(R_2)(R_3)Pn=ZH$ ou de ses dérivés sur des substrats idoines à savoir des composés trivalents de Pn.

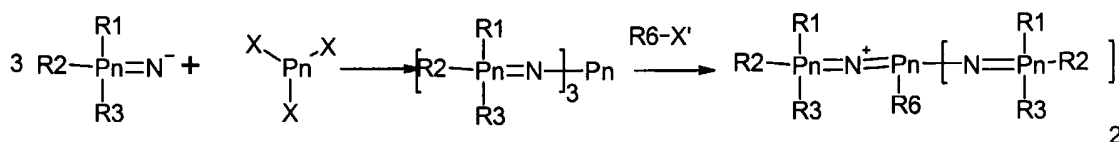
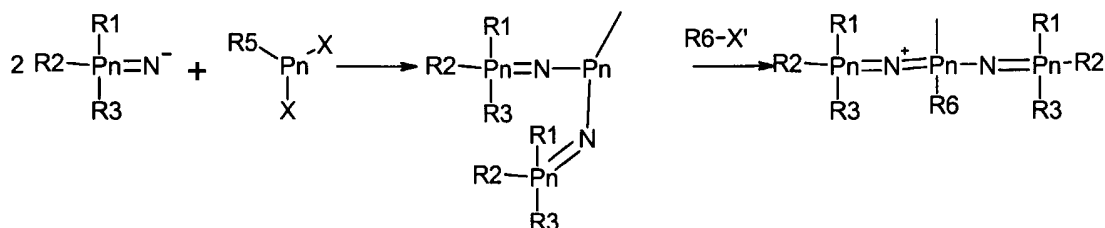
Selon un des modes de préparation, on réalise l'action de l'iminoïde sous forme hydrogénée ou d'un sel, avantageusement alcalin, sur un dérivé trivalent de Pn [halogène >Pn-X où X représente un groupe partant] porteur d'un groupe partant avantageusement Halogène (de préférence brome ou Chlore) l'anion iminoïde se substitue au groupe partant donnant une séquence Pn=Z-Pn<. Le produit final peut être obtenu par quaternarisation du Pn resté trivalent au moyen d'un composé choisi parmi R₄-X', R₅-X' ou R₆-X'. ou X' est un groupe partant avantageusement halogène de préférence de rang au moins égal à celui du chlore ; et notamment le Brome et l'iode.

10 La réaction peut être écrite de la manière ci après :

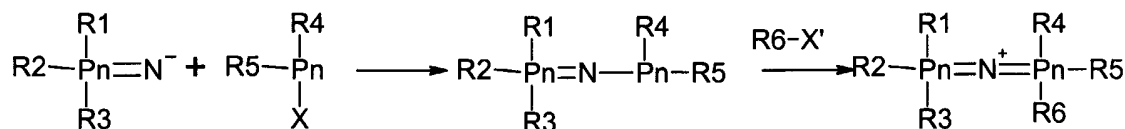


La réaction de quaternarisation intervient en dernier et il peut y avoir entre temps des réactions pour introduire les radicaux R₄ et R₅.

Par exemple on peut greffer plusieurs groupes iminoïdes :



Usuellement dans cette voie l'on condense l'iminoïde avec une phosphine portant déjà deux des substituants finaux, ici R₄ et R₅.

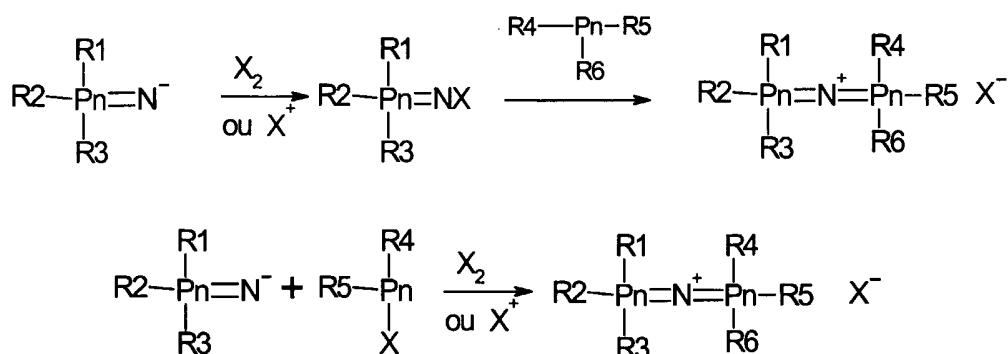


Ici aussi l'un des Pn, de préférence les deux, est avantageusement P.

Z est avantageusement azote.

Selon un autre mode d'action, l'anion de l'iminoïde est transformé en cation par oxydation, avantageusement au moyen d'un halogène positif (noté couramment dans le cas du brome par Br⁺) ou moléculaire, le plus souvent du brome et est mis en contact avec un Pn trisubstitué (R₄)(R₅)(R₆)Pn ; donnant

ainsi directement un composé selon la présente invention. Cette technique est développée ultérieurement :

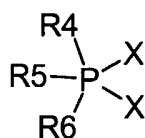


Ici aussi l'un des Pn est avantageusement P, de préférence les deux.

Z est avantageusement azote.

- 5 La réactivité et la polyvalence de $(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3) \text{Pn}=\text{ZH}$, et de ses sels alcalins (le cas échéant en présence de d'halogène moléculaire, le plus souvent brome) et surtout celles de $(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3) \text{P}=\text{NLi}$ permet de réaliser de nombreuses synthèses de catalyseurs, que les molécules soit déjà connues ou non. Son emploi constitue une voie d'accès intéressante pour les composés utilisés
- 10 comme catalyseur dans la présente invention. Les réactions des exemples ci-après en sont des paradigmes.

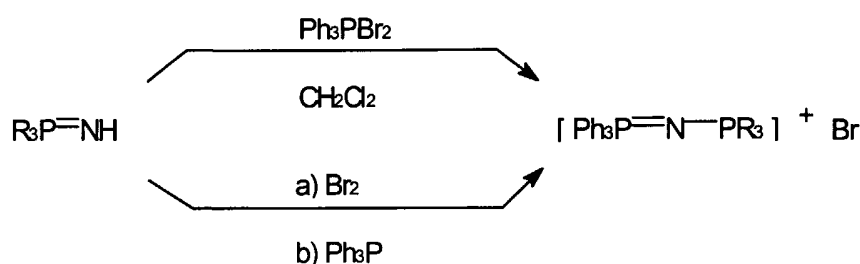
- Selon une autre mise en œuvre de la présente invention, la synthèse peut être menée en faisant réagir un composé phosphinimine trisubstitué avec un halogénure d'halogénophosphonium, lequel phosphonium porte trois substituants hydrocarbonés. L'halogénure d'halogénophosphonium :
- 15



peut être réalisé in situ par action d'un halogène sur une phosphine. La réaction peut être écrite comme ci-après où l'on a pris comme exemple de condensation la condensation d'une phosphinimine avec une triphénylphosphine en présence de brome.

- 20 Dans ce cas, la synthèse du bromure de phosphiniminophosphonium peut être réalisée en faisant réagir des phosphinimines avec les dibromophosphoranes correspondant au sel voulu. Les phosphinimines sont obtenues par déprotonation du sel d'aminophosphonium correspondant en présence d'une base forte telle que l'amidure de sodium.

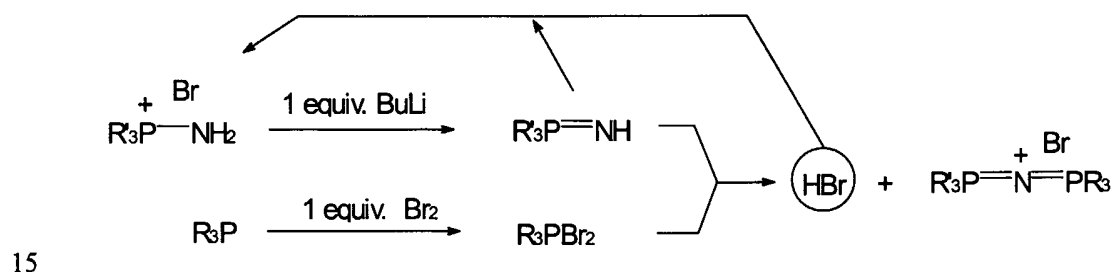
- 25 La réaction peut être écrite comme ci après :



Dans cette équation, les R' peuvent par exemple correspondre à R₁, R₂ et R₃ et les R peuvent correspondre à R₄, R₅ et R₆ ou réciproquement.

En ce qui concerne le mode opératoire, deux options sont possibles, une
 5 faisant réagir la phosphinimine avec le dibromophosphorane préformé, une autre
 faisant réagir cette même phosphinimine avec du brome puis avec la phosphine
 adéquate.

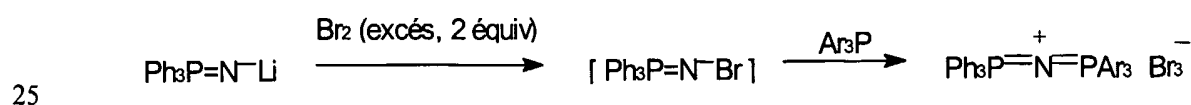
Bien évidemment, la technique est réalisée sous un ciel de gaz inerte et
 sec. Les phosphonimines de départ sont en général obtenues par action d'un
 10 équivalent de n-butyllithium comme base sur un halogénure
 d'aminophosphonium en général du bromure. Certaines phosphinimines sont
 commerciales. Le dibromophosphorane est préparé au préalable par simple
 ajout d'une quantité stœchiométrique de dibrome sur la phosphine adéquate.
 Comme cela est indiqué dans l'équation paradigmatique ci-après :



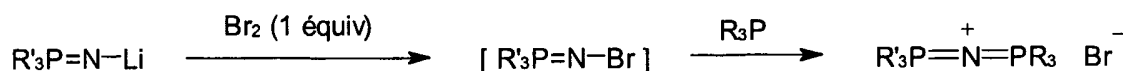
Dans cette équation, les R' peuvent par exemple correspondre à R₁, R₂ et R₃ et les R peuvent correspondre à R₄, R₅ et R₆ ou réciproquement.

Selon une variante déjà mentionnée ci dessus de la présente invention, la
 20 synthèse de ces composés symétriques ou dissymétriques est réalisée au moyen
 d'un intermédiaire appelé l'azayldiure de phosphonium. Cette réaction peut être
 schématisée comme ci-après étant bien entendu que dans cet exemple, les
 phényles peuvent être remplacés par R₁, R₂, R₃ et Ar₃ peut être remplacé par R₄,
 R₅ et R₆.

Equation N°3



La méthode décrite d'accéder à des dérivés tribromés. En utilisant un seul équivalent de brome (au lieu de 2), on synthétise directement les sels monobromés.



5 Dans cette équation, les R' peuvent par exemple correspondre à R₁, R₂ et R₃ et les R peuvent correspondre à R₄, R₅ et R₆ ou réciproquement.

Cette méthode simple permet d'obtenir dans le seul milieu réactionnel (R₃PNLi est préparé in situ par action de 2 équivalents de BuLi sur le sel d'aminophosphonium correspondant) les sels de phosphiniminophosphonium
10 souhaités dans des conditions très douces et très rapidement.

Bien entendu, d'autres sels que ceux de lithium peuvent être utilisés, mais c'est celui qui est le plus aisé à fabriquer à partir de butyllithium. Les réactions sont menées dans des solvants usuels, en général des éthers éventuellement cycliques comme le THF ou des dérivés chlorés comme le dichlorométhane, la
15 température usuellement utilisée est comprise entre -30°C et la température ambiante, plus généralement entre -20°C et l'ambiante.

Les exemples suivants sont présentés à titre illustratif et non limitatif de l'invention :

20

Exemple 1 - Préparation du 4-fluoro-nitrobenzène : comparaison avec des «catalyseurs déjà connus»

Mode opératoire

Dans un tube de 60 ml sont introduits :

- 25
- le para-chloro-nitrobenzène
 - le DMSO
 - le catalyseur
 - le KF.

Les tubes sont fermés par un septum et un bouchon à vis, puis chauffés sous agitation durant 4 h à 150°C. Après retour à température ambiante, environ 10 g
30 d'eau sont ajoutés, puis 5 g de dichlorométhane, après décantation et séparation des phases organiques et aqueuse, la phase aqueuse est contre-extraite deux fois par 5 g de dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont rassemblées et analysées par CPG.

Tableau de chargement

Essai	PCNB Masse (g)	KF masse (g)	KF Equivalent/pCNB	DMSO masse (g)	Cataly- seurs nature	Cataly- seurs masse (g)	Catalyseurs Equivalent/pCNB
A	5,0087	2,03	1,10	5		0	0
B	5,0062	2,03	1,10	5	TMAC	0,1086	0,031
C	5,0048	2,03	1,10	5	Bu ₄ PBr	0,3237	0,030
D	5,0049	2,04	1,11	5	Tetrakis	0,381	0,030
E	5,0089	2,03	1,10	5	Ph ₄ PBr	0,4002	0,030
F	5,004	2,03	1,10	5	PPNCl	0,548	0,030

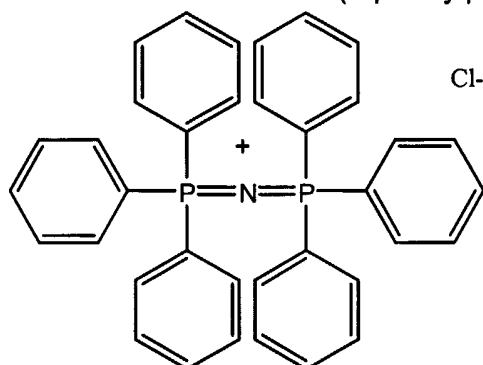
TMAC = chlorure de tétra-méthyl-ammonium

Bu₄PBr = bromure de tétra-butyl-phosphonium

Tetrakis = bromure de tetrakis-(diethylamino)-phosphonium

5 Ph₄PBr = bromure de tetra-phényl-phosphonium

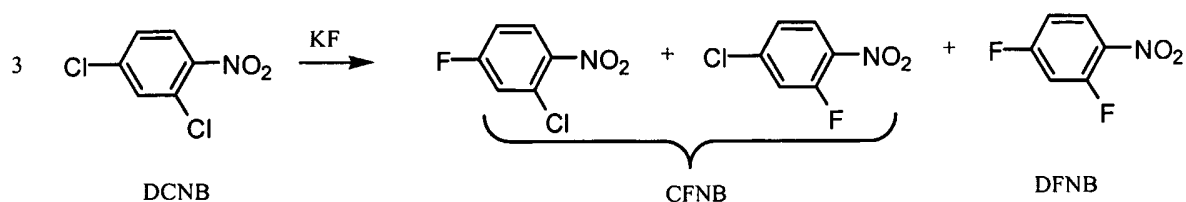
PPNCl = chlorure de bis(triphenylphosphoranylidène)-ammonium de formule :

Résultats

Essai	Catalyseurs nature	Taux de transformation du pCNB	Rendement en PFNB
A		7	4
B	TMAC	46	46
C	Bu ₄ PBr	15	15
D	Tetrakis	17	17
E	Ph ₄ PBr	11	6
F(selon l'invention)	PPNCl	62	62

10 On remarque que le catalyseur selon l'invention est, et de loin, le meilleur catalyseur à la fois en ce qui concerne la sélectivité de la réaction et du taux de transformation.

Exemple 2 - Préparation du 2,4-difluoro-nitrobenzène : comparaison avec des «catalyseurs déjà connus»



5 **Mode opératoire**

Dans un tube de 60 ml sont introduits :

- le 2,4-dichloro-nitrobenzène
- le sulfolane
- le catalyseur

10 - le KF.

Les tubes sont fermés par un septum et un bouchon à vis, puis chauffés sous agitation durant 4 h à 170°C. Après retour à température ambiante, environ 10 g d'eau sont ajoutés, puis 5 g de dichlorométhane, après décantation et séparation des phases organiques et aqueuse, la phase aqueuse est contre-extraite deux fois

15 par 5 g de dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont rassemblées et analysées par CPG.

Tableau de chargement

Essai	DCNB Masse (g)	KF masse (g)	KF Equivalent/DCNB	Sulfolane Masse (g)	Catalyseurs Nature	Catalyseurs masse (g)	Catalyseurs Equivalent/ DCNB
A	5,0062	3.33	2.2	6.3		0	0
B	5,0026	3.34	2.2	6.3	TMAC	0,0868	0,031
C	5,0084	3.33	2.2	6.3	Bu ₄ PBr	0,266	0,030
D	5,0149	3.34	2.2	6.3	Tetrakis	0,312	0,030
E	5,0066	3.34	2.2	6.3	Ph ₄ PBr	0,358	0,030
F	5,0092	3.34	2.2	6.3	PPNCl	0,449	0,030

TMAC = chlorure de tétra-méthylammonium

Bu₄PBr = bromure de tétra-butyl-phosponium

20 Tetrakis = bromure de terakis-(diethylamino)-phosponium

Ph₄PBr = bromure de tetra-phényl-phosponium

PPNCl = chlorure de Bis(triphenylphosphoranylidène)-ammonium.

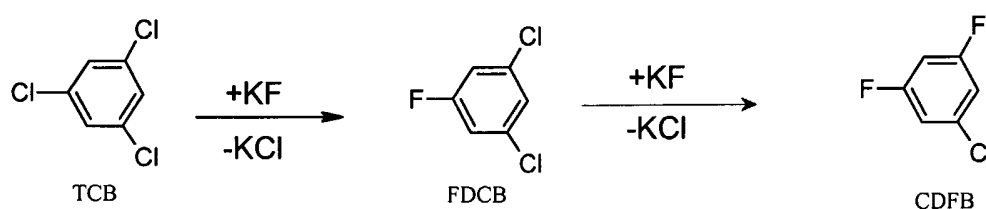
Résultats

Essai	Catalyseurs nature	Taux de transformation du DCNB	Rendement en CFNB	Rendement en DFNB
A		25	20	2
B	TMAC	97	29	68
C	Bu ₄ PBr	95	27	67
D	Tetrakis	96	24	69
E	Ph ₄ PBr	92	31	60
F	PPNCI	98	16	77.5

Le catalyseur selon l'invention qui donne à la fois le meilleur taux de transformation mais aussi celui qui donne le meilleur rendement en produit difluoré.

5

Exemple 3 - Préparation du 1-fluoro-3,5-dichlorobenzène et du 1,3-difluoro-5-chlorobenzène : exemples comparaison avec des «catalyseurs déjà connus»

Mode opératoire

- 10 Dans un tube de 60 ml sont introduits :
- le 1,3,5-trichlorobenzène
 - le sulfolane
 - le catalyseur
 - le KF.
- 15 Les tubes sont fermés par un septum et un bouchon à vis, puis chauffés sous agitation à 210°C durant le temps indiqué dans le tableau. Après retour à température ambiante, environ 10 g d'eau sont ajoutés, puis 5 g de dichlorométhane, après décantation et séparation des phases organiques et aqueuse, la phase aqueuse est contre-extraite deux fois par 5 g de
- 20 dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont rassemblées et analysées par CPG.

Tableau de chargement

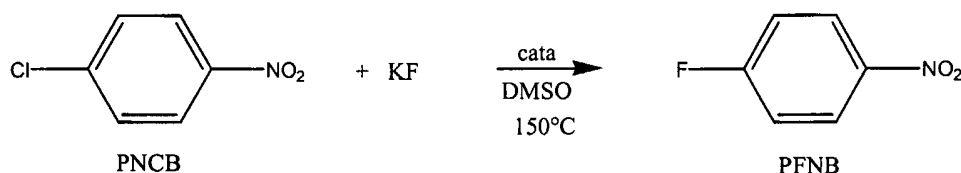
Essai	T (h)	TCB masse (g)	KF masse (g)	KF Equivalent/TCB	Sulfolane masse (g)	Catalyseurs nature	Catalyseurs masse (g)	Catalyseurs Equivalent/TCB
A	3	1.508	0,96	2	2	Bu ₄ PBr	0,055	0,02
B	3	1.506	0,97	2	2	Bu ₄ PBr	0,143	0,05
C	2	1.503	0,97	2	2	Tetrakis	0,099	0,03
D	2	1.505	0,96	2	2	PPNCI	0.143	0,03

Résultats

Essai	Catalyseurs nature	Taux de transformation (%) du TCB	Rendement en FDCB	Rendement en CDFB
A	Bu ₄ PBr	3	2,5	0
B	Bu ₄ PBr	3	2,7	0
C	Tetrakis	3	2,9	0
D	PPNCI	23	21	0,7

Le catalyseur selon l'invention est d'une part celui qui a donné le plus haut taux de transformation mais d'autre part le seul qui donnât un peu de difluoration.

5

Exemple 4 - Préparation du 4-fluoro-nitrobenzèneMode opératoire

Dans un tube Schott de 30 ml introduire dans l'ordre :

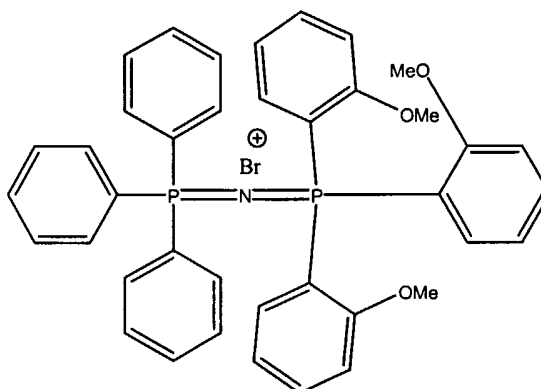
- le 4-chloro-nitrobenzène
- 10 - le catalyseur
- le KF
- le DMSO.

Les tubes sont fermés par un septum et un bouchon à vis, puis chauffés sous agitation durant 3 h à 150°C. Après retour à température ambiante, environ 10 g
 15 d'eau et 5 g de dichlorométhane sont ajoutés, puis de nouveau 5 g de dichlorométhane. Après décantation et séparation des phases organiques et aqueuse, la phase aqueuse est contre-extraite deux fois par 5 g de dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont rassemblées et analysées par CLHP.

Tableau de chargement

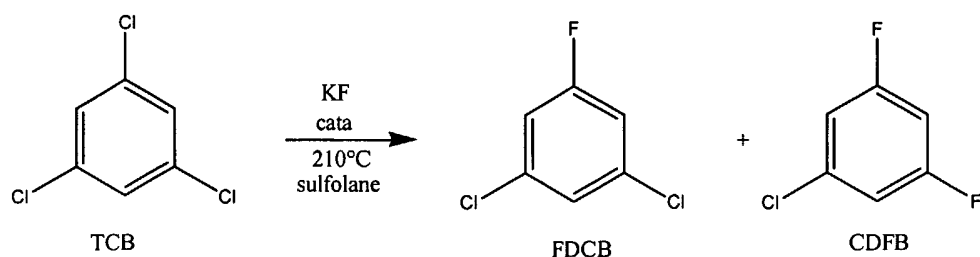
Essai	Masse PNCB g	eq Kf en PNCB	eq DMSO en PNCB	catalyseurs nature	masse en g catalyseur	eq cata en PNCB
1	2,0092	1,11	3,00	rien	0	0
2	2,0493	1,10	3,00	$[(CH_3)_2N]_3PNP[N(CH_3)_2]_3, BF_4^-$	0,2261	0,041
3	2,1034	1,10	3,03	$[(CH_3)_2N]_3PNPBu_3, Br^-$	0,2495	0,041
4	2,0962	1,10	3,00	Ph_3PNPBu_3, Br^-	0,2982	0,040
5	2,0111	1,13	3,01	$[(CH_3)_2N]_3PNP[N(CH_3)_2]_3, Br^-$	0,2186	0,041
6	1,5620	1,09	3,23	$Ph_3PNP[N(CH_3)_2]_3, Br^-$	0,1871	0,043
7	1,5136	1,11	3,22	$Ph_3PNP((o)-MeOPh)_3, Br^-$	0,2731	0,040
8	1,5069	1,13	3,24	Bu_3PNPBu_3, Br^-	0,1992	0,042

$Ph_3PNP((o)-MeOPh)_3, Br^- =$



Résultats

Essai	Catalyseurs	Rendement en PNFB
1	Rien	5.87%
2	$[(CH_3)_2N]_3PNP[N(CH_3)_2]_3, BF_4^-$	10.60%
3	$[(CH_3)_2N]_3PNPBu_3, Br^-$	15.77%
4	Ph_3PNPBu_3, Br^-	28.00%
5	$[(CH_3)_2N]_3PNP[N(CH_3)_2]_3, Br^-$	20.04%
6	$Ph_3PNP[N(CH_3)_2]_3, Br^-$	45,50%
7	$Ph_3PNP((o)-MeOPh)_3, Br^-$	37,82%
8	Bu_3PNPBu_3, Br^-	41,83%

Exemple 5 - Préparation du 1,3,5-trifluorobenzèneMode opératoire

Dans un tube schott de 30 ml introduire dans l'ordre :

- le 1,3,5-trichlorobenzène
- 5 - le catalyseur
- le KF
- le sulfolane.

Les tubes sont fermés par un septum et un bouchon à vis, puis chauffés sous agitation durant 3 h à 210°C. Après retour à température ambiante, environ 10 g d'eau et 5 g de dichlorométhane sont ajoutés, puis de nouveau 5 g de dichlorométhane. Après décantation et séparation des phases organiques et aqueuse, la phase aqueuse est contre-extraite deux fois par 5 g de dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont rassemblées et analysées par CPG.

15 Tableau de chargement

Essai	Masse TCB g	eq Kf en TCB	eq sulfolane en TCB	Catalyseurs nature	Masse en g catalyseurs	eq cata en TCB
1	1,541	2,07	2,25	rien	0	0
2	1,5030	2,08	2,02	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	0,1579	0,041
3	1,5076	2,01	2,03	$\text{Ph}_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	0,1860	0,040
4	1,5095	1,99	2,02	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PNP}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3, \text{Br}^-$	0,1408	0,040
5	1,4929	1,99	2,09	$\text{Ph}_3\text{PNP}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3, \text{Br}^-$	0,1767	0,049
6	1,0082	2,08	2,29	$\text{Bu}_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	0,1616	0,058

Résultats

Essai	catalyseurs	RR DCFB	RR CFDB
1	rien	< 0,5%	< 0,5%
2	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	25,39%	1,04%
3	$\text{Ph}_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	15,70%	0,24%
4	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PNP}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3, \text{Br}^-$	38,95%	2,73%
5	$\text{Ph}_3\text{PNP}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3, \text{Br}^-$	25,24%	1,48%
6	$\text{Bu}_3\text{PNPBU}_3, \text{Br}^-$	11,55%	1,28%

Synthèse de catalyseurs

La réactivité et la polyvalence de $(R_1)(R_2)(R_3) Pn=ZH$, et de ses sels alcalins (le cas échéant en présence de d'halogène moléculaire, le plus souvent
5 brome) et surtout celles de $(R_1)(R_2)(R_3) P=NLi$ permet de réaliser de nombreuses synthèses de catalyseurs que les molécules soit déjà connues ou non. Son emploi constitue une voie d'accès intéressante pour les composés utilisés comme catalyseur dans la présente invention. Les réactions ci-après en sont des exemples.

10

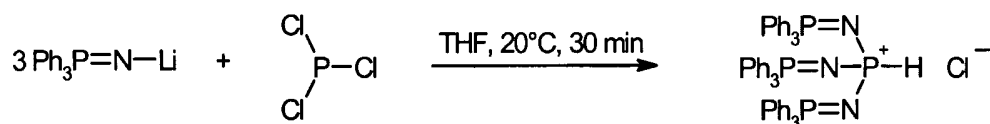
Exemple 6 - Synthèse de catalyseurs

La réaction de $Ph_3P=NLi$ sur PCl_3 conduit de manière quantitative à la
synthèse de la triphosphinimine protonnée 3. La synthèse de ce composé se fait
par passage intermédiaire par la triphosphinimine correspondante $(Ph_3P=N)_3P$,
15 cette dernière possède un doublet libre sur l'atome de phosphore dont la densité électronique est considérablement augmentée par le triple effet donneur des trois groupements $Ph_3P=N-$. Cette triphosphinimine devient alors assez basique pour se protonner en quelques minutes à $20^\circ C$, en attaquant probablement les protons du THF, et précipitant dans ce solvant sous forme de sel de phosphonium
20 $[(Ph_3P=N)_3P-H]^+ Cl^-$.

Cette disponibilité du doublet fait de ce composé un intermédiaire intéressant pour une quaternarisation ultérieure et former un composé selon l'invention.

Mode opératoire

25 A une solution de $Ph_3P=NLi$ (4,2 mmol, 3 équivalents) dans 50 ml de THF à $20^\circ C$ est additionné d'un coup à la seringue la trichlorophosphine (1,4 mmol, 1 équivalent). Le mélange est laissé à l'agitation à cette température pendant 30 min., un précipité blanc de N,N',N''-(phosphinio)tris-triphénylphosphinimine se forme alors dans le milieu. Ce précipité est filtré, rincé avec du THF et obtenu pur
30 avec un rendement de 95%.



3

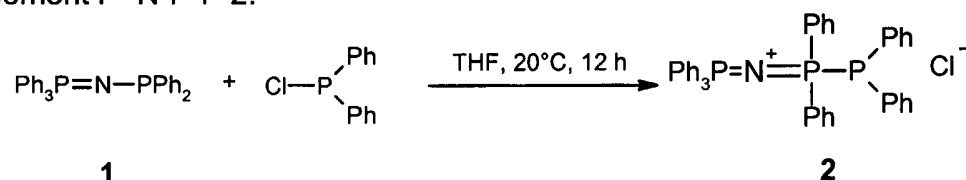
$(Ph_3P=N)_3P$ est observé en RMN ^{31}P après action du *n*-butyllithium sur une solution de sel isolé 3 dans le diméthylsulfoxyde à $20^\circ C$. La triphosphinimine, très sensible à l'humidité et à l'oxygène n'a pu être isolée. On récupère après la

déprotonation puis addition de soufre élémentaire un mélange de sel de phosphonium de départ (12%) et de triphosphinimines oxydée $(\text{Ph}_3\text{P}=\text{N})_3\text{P}=\text{O}$ (52%) et soufrée $(\text{Ph}_3\text{P}=\text{N})_3\text{P}=\text{S}$ (24%).

Le pKa du couple $[(\text{Ph}_3\text{P}=\text{N})_3\text{P}-\text{H}]^+/(\text{Ph}_3\text{P}=\text{N})_3\text{P}$ se situe entre celui de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NH}/\text{Ph}_3\text{P}=\text{NLi}$ et celui du couple n-butane/n-butyllithium, c'est-à-dire entre 28 et 43.

Exemple 7

Addition sur la N-diphénylphosphino-triphénylphosphinimine 1 d'un équivalent de chlorodiphénylphosphine pour conduire à une phosphinimine à enchaînement P=N-P-P 2.



A une solution de N-diphénylphosphinotriphénylphosphinimine (4 mmol) dans le THF est ajouté goutte à goutte à 20°C , Ph_2PCI (4 mmol). La solution est agitée 12 heures à cette température. Le composé 2 précipite au cours du temps. La solution est ensuite filtrée, le solide blanc recueilli est alors recristallisé dans l'acétonitrile et est obtenu avec un rendement de 73%. Sa structure est confirmée par pF., spectrométrie de masse, RMN ^{31}P , IR.

Ce composé a été une fois décrit en 1969 par Madersteig (Mardersteig, H. G.; Meinel, L.; Nöth, H. Z. Anorg. Allg. Chem. 1969, 368, 254-261 ou Z. Anorg. Allg. Chem. 1970, 375, 272-280) à partir de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ et de deux équivalents de Ph_2PCI .

Exemple 8 - Synthèse de $[\text{Ph}_3\text{P}=\text{N}=\text{PBU}_3]^+\text{Br}^-$

A une solution de 14 mmoles de bromure d'aminotriphénylphosphonium dans 125 ml de THF anhydre, refroidie à -15°C , on ajoute goutte à goutte pendant une quinzaine de minutes 28 mmoles de *n*-BuLi (en solution commerciale d'hexane : Aldrich). Le mélange est laissé sous agitation constante à cette température pendant une heure (le diylure ainsi généré peut être analysé en RMN du phosphore en prenant la précaution d'effectuer le prélèvement sous azote). Dans ces conditions, on ajoute 14 mmoles (1 équivalent) de brome préalablement séché par un lavage acide (H_2SO_4 36%). Le mélange réactionnel est alors maintenu sous agitation 2 h à une température de 0 à 5°C . A cette solution, on ajoute enfin 14 mmoles de tributylphosphine. Le mélange obtenu est laissé sous agitation constante durant une douzaine d'heures (une nuit).

La solution obtenue est filtrée et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. L'analyse en RMN ^{31}P montre la présence majoritaire du produit attendu. Le résidu ainsi récupéré est repris dans du dichlorométhane et lavé avec une solution d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée à sec. Le produit est redissout dans un minimum de dichlorométhane et purifié par ajout d'un grand volume d'éther. Le produit récupéré subit un échange d'ions à l'aide d'une solution d'iodure de sodium NaI afin de faciliter sa purification ^{a)}. Après ce traitement, le résidu est repris dans 20 ml d'éther et laissé 3 h à froid (4°C). Le produit iodé précipite et est récupéré pur par simple filtration.

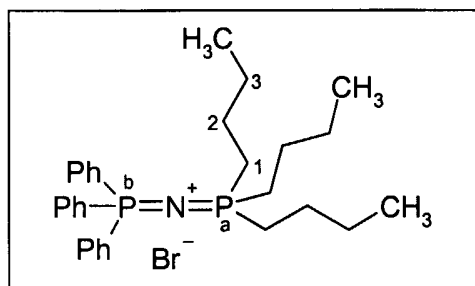
Le produit sous sa forme bromée sera obtenu par simple échange d'ions tout d'abord grâce à une solution de AgNO_3 puis par une solution de NaBr ^{b)}. L'huile obtenue est laissée à l'air libre pendant plusieurs jours afin d'obtenir un solide cristallin.

a) Procédure générale de purification par échange de Br^- ou de Br_3^- par I^-

Le résidu bromé non pur récupéré est repris dans du dichlorométhane et lavé successivement par 3 solutions aqueuses de NaI de concentration (2,5 eq; 1,5 eq; 0,5 eq). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO_4 et concentrée à sec en vue des divers traitements.

b) Procédure générale de passage de I^- à Br^-

L'iodure pur obtenu est redissout dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse de nitrate d'argent (2 eq). La phase organique est ensuite lavée avec une solution d'eau distillée afin d'éliminer les restes d'iodure d'argent en suspension. La phase organique subira ensuite 3 lavages avec une solution aqueuse de NaBr (2,5 eq ; 1,5 eq ; 0,5 eq). La solution organique est enfin séchée sur MgSO_4 puis concentrée à sec sous pression réduite, permettant ainsi d'isoler le composé bromé pur.



$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BrNP}_2$
 558,520 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide jaune clair
 RDT 55%

^{31}P RMN (ppm) (CDCl_3) : 41,14 (s, $^{(a)}\text{P}$); 17,28 (s, $^{(b)}\text{P}$)
 ^1H RMN (ppm) (CDCl_3) : 7,7- 7,58 (m, 15H, aromatiques); 1,98 (m, 6H, $^1\text{CH}_2$); 1,31 (m, 12H, $^2\text{CH}_2$ - $^3\text{CH}_2$ -); 0,79 (t, 9H, CH_3)
 ^{13}C RMN (ppm) (CDCl_3) : 133,18 (d, $J_{\text{PC}}^4 = 2,83$ Hz, C_6H_5 p-C) ; 131,31

(d, $J^3_{PC} = 11,16$ Hz, C_6H_5 *m*-C) ; 128,14 (d, $J^2_{PC} = 13,01$ Hz, C_6H_5 *o*-C) ; 128,14 (d, $J^2_{PC} = 13,01$ Hz, C_6H_5 *o*-C) ; 127,69 (dd, $J^1_{PC} = 107,3$ Hz, $J^3_{PaC} = 1,54$ Hz, C_6H_5 *ipso*-C) ; 26,30 (d, $J^1_{PC} = 63,47$ Hz, CH_2) ; 23,09 (d, $J^2_{PC} = 15,88$ Hz, CH_2) ; 23,11 (d, $J^3_{PC} = 4,57$ Hz, CH_2) ; 12,99 (s, CH_3)

Masse : FAB⁺ M-Br⁻ : 478 [matrice NBA]

microanalyse EXP.: C : 65,05%; H : 7,70% P : 10,50%

THEO.: C : 64,45%; H : 7,51% ; P : 11,10% ; BR:14,31%

Exemple 9 - Synthèse de $[Ph_3P=N=P(o-C_6H_4OMe)_3]^+Br^-$

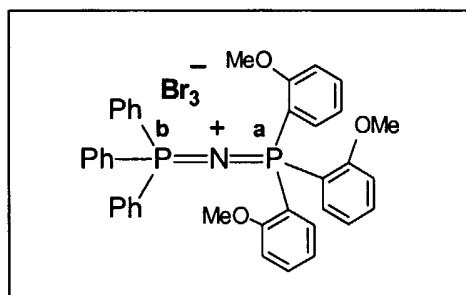
a) Synthèse de $[Ph_3P=N=P(o-C_6H_4OMe)_3]^+Br_3^-$

5 A une solution de 14 mmoles de bromure d'aminotriphénylphosphonium dans 125 ml de THF anhydre, refroidie à $-15^\circ C$, on ajoute goutte à goutte pendant une quinzaine de minutes 28 mmoles de *n*-BuLi (en solution commerciale d'hexane : Aldrich). Le mélange est laissé sous agitation constante à cette température pendant une heure (le diylure ainsi engendré peut être analysé en RMN du phosphore en prenant la précaution d'effectuer

10 le prélèvement sous azote). Dans ces conditions, on ajoute 35 mmoles (2.5 equiv.) d'une solution de brome préalablement séchée par un lavage acide (H_2SO_4 36%). Le mélange réactionnel est alors maintenu sous agitation 2 h à une température de 0 à $5^\circ C$. A cette solution, on ajoute enfin 14 mmoles de tri-*o*-anisylphosphine. Le mélange obtenu est laissé sous agitation constante

15 durant une douzaine d'heures (une nuit).

La solution obtenue est filtrée et le précipité purifié par simple lavage, tout d'abord par une solution de 30 ml d'éthanol puis par une solution de 50 ml d'éther. Nous avons obtenu le sel tribromé du produit attendu.



$C_{39}H_{36}Br_3NO_3P_2$

868,569 g.mol⁻¹

Solide blanc

Rdt 65%

³¹P RMN (ppm) (CH_2Cl_2) : 19,62 (d, ^(a)P, $J^2_{PP} = 16,04$ Hz); 15,06 (s, ^(b)P, $J^2_{P-P} = 16,04$ Hz)

¹H RMN (ppm) ($CDCl_3$) : 7,66- 6,74 (m, 27H, aromatiques); 3,16 (m, 9H, OCH_3)

¹³C RMN (ppm) ($CDCl_3$) : 160,90 (d, $J^2_{PC} = 2,98$ Hz, C_6H_4 *o*-C-

OMe) ; 135,39 (d, Ar) ; 134,12 (d, Ani) ; 133,19 (d, Ani) ;
 132,03 (d, Ar) ; 128,93 (d) ; 128,03 (dd, $J^1_{PC} = 111,27$
 Hz, $J^3_{PC} = 2,05$ Hz, *ipso-C-Ar*) ; 121,13 (d, $J^3_{PC} = 13,77$
 Hz, Ani) ; 115,12 (dd, $J^1_{PC} = 116,50$ Hz, $J^3_{PC} = 2,05$ Hz,
ipso-C-Anisyl) ; 111,97 (d, $J^3_{PC} = 7,07$ Hz, Ani) ; 55,25
 (s, OMe).

Masse : FAB+ M-Br⁻ : 628 [matrice NBA]

Microanalyse Exp.: C : 53,19% ; H : 4,13% ; N : 1,72%
 Theo.: C : 53,88% ; H : 4,14% ; N:1,61%

b) Réduction du Br₃⁻ en Br⁻

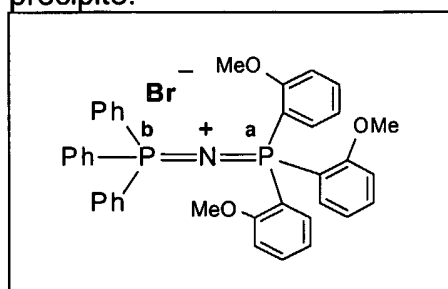
Les sels tribromés obtenus sont repris dans une solution de dichlorométhane et lavés avec une solution aqueuse de sulfite de sodium (2 eq). On constate alors rapidement la décoloration de la phase organique, signe caractéristique de la réduction des trihalogénures. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée à sec sous pression réduite. Les spectres phosphore, proton et carbone sont bons mais la microanalyse ne correspond ni au produit monobromé ni au tribromé.

c) Synthèse de [Ph₃P=N=P(o-C₆H₄OMe)₃]⁺Br⁻

A une solution de 14 mmoles de bromure d'aminotriphénylphosphonium dans 125 ml de THF anhydre, refroidie à -15°C, on ajoute goutte à goutte pendant une quinzaine de minutes 28 mmoles de *n*-BuLi (en solution commerciale d'hexane : Aldrich). Le mélange est laissé sous agitation constante à cette température pendant une heure (le diylure ainsi généré peut être analysé en RMN du phosphore en prenant la précaution d'effectuer le prélèvement sous azote). Dans ces conditions, on ajoute 14 mmoles (1 équivalent) de brome préalablement séché par un lavage acide (H₂SO₄ 36%). Le mélange réactionnel est alors maintenu sous agitation 2 h à une température de 0 à 5°C. A cette solution, on ajoute enfin 14 mmoles de tri-*o*-anisylphosphine. Le mélange obtenu est laissé sous agitation constante durant une douzaine d'heures (une nuit).

La solution obtenue est filtrée et le filtrat concentré à sec sous pression réduite. L'analyse en RMN ³¹P montre la présence majoritaire du produit attendu. Le résidu ainsi récupéré est repris dans du dichlorométhane et lavé avec une solution d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée à sec. Le produit est redissout dans un minimum de

dichlorométhane et purifié par ajout d'un grand volume d'éther dans lequel il précipite.



$C_{39}H_{36}BrNO_3P_2$
708,569 g.mol⁻¹
Solide blanc
Rdt 55%

³¹P RMN (ppm) (CH₂Cl₂) : 20,17(d, ^(a)P, J²_{PP} = 16,15 Hz); 15,54 (s, ^(b)P, J²_{P-P} = 16,15 Hz)

¹H RMN (ppm) (CDCl₃) : 7,67- 6,75 (m, 27H, aromatiques); 3,19 (m, 9H, OCH₃)

¹³C RMN (ppm) (CDCl₃) : 54.9 ppm (s, OCH₃ Ani) ; 111.6 ppm (d, ³J_{P-C} = 6.7 Hz, CH Ani) ; 114.8 ppm (d, ¹J_{P-C} = 112.1 Hz, C_{IV} Ani) ; 120.8 ppm (d, ³J_{PC} = 13.8 Hz, CH Ani) ; 127.1 ppm (d, ¹J_{PC} = 115.9 Hz, C_{IV} Ph) ; 128.9 ppm (d, ³J_{PC} = 13.4 Hz, CH Ph) ; 131.8 ppm (d, ²J_{PC} = 11.5 Hz, CH Ph) ; 133.2 ppm (d, ⁴J_{PC} = 2.06 Hz, CH Ph) ; 133.9 ppm (d, ²J_{PC} = 10.05 Hz, CH Ani) ; 135.4 ppm (s apparent, ⁴J_{PC} ~ 0 Hz; CH Ani) ; 161.2 ppm (s, C-OMe Ani)

Masse : FAB+ M-Br⁻ : 628 [matrice NBA]

Microanalyse EXP.: EN ATTENTE
THEO.: C : 66,11% ; H : 5,12% ; BR:11,28%

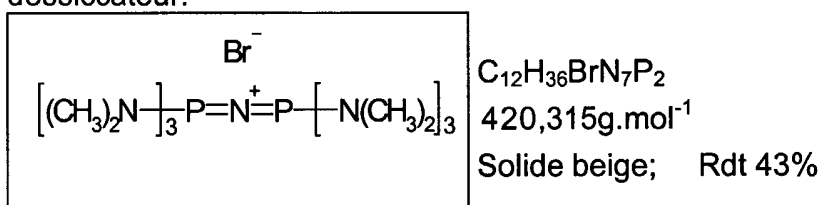
Exemple 10 - Synthèse de [(Me₂N)₃-P=N=P-(NMe₂)₃]⁺Br⁻

5 Remarque : Dans ce cas nous avons utilisé comme substrat de départ l'imino-tris(diméthylamino) phosphorane [(CH₃)₂N]₃P=NH. On ajoute en conséquence un seul équivalent de *n*-BuLi pour générer l'azayldiure correspondant.

A une solution de 14 mmoles d'imino-tris(diméthylamino)phosphorane [(CH₃)₂N]₃P=NH dans 125 ml de THF anhydre, refroidie à -15°C, on ajoute goutte à goutte pendant une quinzaine de minutes 14 mmoles de *n*-BuLi (en solution commerciale d'hexane : Aldrich). Le mélange est laissé sous agitation constante à cette température pendant une heure (le diylure ainsi généré peut être analysé en RMN du phosphore en prenant la précaution d'effectuer le prélèvement sous azote). Dans ces conditions, on ajoute 14 mmoles (1 équivalent) de brome préalablement séché par un lavage acide (H₂SO₄ 36%). Le mélange réactionnel est alors maintenu sous agitation 2 h à une température de 0 à 5°C. A cette

solution, on ajoute enfin 14 mmoles de tris(diméthylamino)phosphine. Le mélange obtenu est laissé sous agitation constante durant une douzaine d'heures (une nuit).

Le mélange réactionnel est filtré et le précipité contenant le produit attendu
 5 récupéré. Celui-ci est repris dans un minimum de dichlorométhane auquel on ajoutera quelques gouttes d'éthanol jusqu'à disparition totale du léger trouble. L'ajout d'un grand volume d'éther permettra d'éliminer une grande partie des impuretés. La phase étherée est ensuite concentrée à sec repris dans l'éther et laissée à basse température une nuit. Le produit sous forme monobromée est
 10 récupéré pur par simple filtration et le solide séché sur P₂O₅ une nuit au dessiccateur.



³¹P RMN (ppm) (CDCl₃) : 19,62 (s, 2P équivalents)

¹H RMN (ppm) (CDCl₃) : 7,36- 6,74 (t, 36H équivalents)

¹³C RMN (ppm) (CDCl₃) : 36,50 (t, J²_{PC} = 4,78 Hz) Système du 2^{ème} ordre

Masse: FAB+ M-Br⁻: 340 [matrice NBA]

microanalyse EXP.: C : 34,29%; H : 8,64%; N : 23,00%; BR : 19,16%
 THEO.: C : 34,26%; H : 8,51% ; N : 23,31% ; BR:19,03% ;

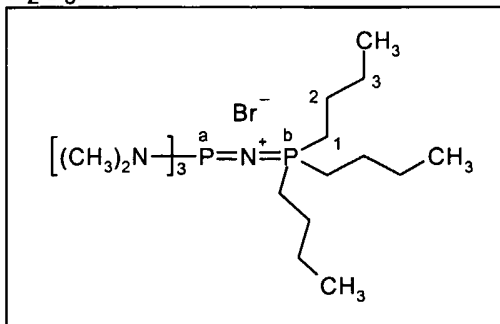
Exemple 11 - Synthèse de [(Me₂N)₃-P=N=PBu₃]⁺Br⁻

A une solution de 14 mmoles de tributylphosphine dans 70 ml de
 15 dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte 14 mmoles d'une solution de dibrome préalablement diluée dans 10 ml de dichlorométhane à -5°C. Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h à une température de 0 à -5°C (formation *in situ* de Bu₃PBr₂).

Après adjonction de 1,5 équivalent de triéthylamine, 14 mmoles de l'imino-
 20 tris(diméthylamino) phosphorane [(CH₃)₂N]₃P=NH dans 14 ml de THF sont alors ajoutées à la solution de dibromotributylphosphorane Bu₃PBr₂. Le mélange résultant est laissé sous agitation une nuit à température ambiante.

La solution obtenue est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu
 25 récupéré est repris dans l'éther, puis filtré. Le produit pâteux, semi-solide est repris dans du dichlorométhane et lavé par une solution d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée à sec. Le produit est ensuite mis en suspension dans l'éther et laissé une nuit à basse température. Le

solide pâteux contenu dans la phase étherée est trituré dans un bain d'alcool froid à -70°C et la solution est filtrée. Le produit pur est enfin séché au dessiccateur sur P_2O_5 .



$\text{C}_{18}\text{H}_{45}\text{BrN}_4\text{P}_2$
 459,432g.mol⁻¹
 Solide marron clair
 RDT 48,8%

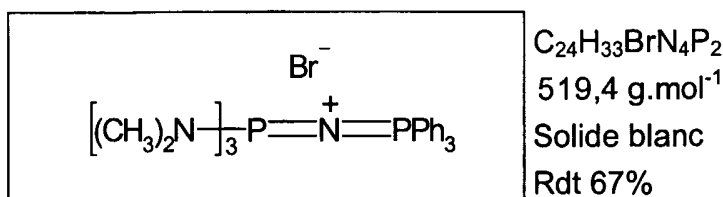
- ³¹P RMN (ppm) (CDCl_3) : 29,62 (d, $J_{\text{PP}}^2 = 30,65$ Hz) ; 23,18 (d, $J_{\text{PP}}^2 = 30,65$ Hz)
- ¹H RMN (ppm) (CDCl_3) : 2,6 (dd, 18H); 2 à 1,8 (m, ¹CH₂, 6H); 1,55 à 1,3 (m, ²CH₂-³CH₂, 12H); 0,87 (t, CH₃, 9H)
- ¹³C RMN (ppm) (CDCl_3) : 36,76 (d, $J_{\text{PC}}^2 = 4,47$ Hz, MeN) ; 26,85 (dd, $J_{\text{PC}}^1 = 66,24$ Hz, $J_{\text{PC}}^3 = 1,49$ Hz, CH₂) ; 23,36 (d, $J_{\text{PC}}^2 = 11,54$ Hz, CH₂) ; 23,18 (s, CH₂CH₃) ; 13,20 (s, CH₃)
- Masse: FAB+** M-Br⁻: 380 [matrice NBA]
- microanalyse** EXP.: C : 45,66% ; H : 9,73% ; N : 11,70% ; P : 12,90%
 THEO.: C : 47,01% ; H : 9,79% ; N : 12,18% ; P : 13,40% ;

5 Exemple 12 - Synthèse de $[(\text{Me}_2\text{N})_3\text{-P=N=PPh}_3]^+\text{Br}^-$

A une solution de 14 mmoles de triphénylphosphine dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte 14 mmoles d'une solution de dibrome préalablement diluée dans 10 ml de dichlorométhane à -5°C . Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h à une température de 0 à -5°C (formation *in situ* de Ph_3PBr_2).

Après adjonction de 1,5 équivalents de triéthylamine, 14 mmoles de l'imino-tris(diméthylamino) phosphorane $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P=NH}$ dans 14 ml de THF sont alors ajoutées à la solution de dibromotriphénylphosphorane Ph_3PBr_2 .

Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est repris dans de l'éther puis filtré. Le précipité récupéré est dissout dans 150 ml de dichlorométhane et lavé deux fois avec 20 ml d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée à sec. Le solide blanc obtenu est mis en suspension dans 50 ml d'éther et laissé sous agitation pendant 30 min.. Le produit pur est obtenu par simple filtration et séché au dessiccateur une nuit sur P_2O_5 .



^{31}P RMN	(ppm) (CH_2Cl_2) : 26,48 (d, $J^2_{\text{P-P}} = 37,3 \text{ Hz}$); 13,45 (d, $J^2_{\text{P-P}} = 37,3 \text{ Hz}$)
^1H RMN	(ppm) (CDCl_3) : 2,52 (d, CH_3 , 18H, $J^3_{\text{P-H}} = 10,35 \text{ Hz}$); 7,57 à 7,44 (m, aromatiques, 15H)
^{13}C RMN	(ppm) (CDCl_3) : 152,72 (d, $J^4_{\text{PC}} = 3,01 \text{ Hz}$) ; 150,92 (d, $J^3_{\text{PC}} = 11,06 \text{ Hz}$) 148,68 (d, $J^2_{\text{PC}} = 13,20 \text{ Hz}$) ; 147,21 (dd, $J^1_{\text{PC}} = 108,64 \text{ Hz}$, $J^3_{\text{PC}} = 2,54 \text{ Hz}$) ; 56,25 (d, $J^2_{\text{PC}} = 4,52 \text{ Hz}$, MeN)
Masse: FAB+	M- Br^- : 439 [matrice NBA]
microanalyse	EXP.: C: 45,66% ; H : 9,73% ; N : 11,70% ; P : 12,90% THEO.: C : 47,01% ; H : 9,79% ; N : 12,18% ; P : 13,40%

Exemple 13 :- Synthèse de $\text{Bu}_3\text{-P=N=PBu}_3^+\text{Br}^-$

Cet exemple montre l'intérêt de la technique de synthèse, bien que le produit ne soit pas parmi les produits préférés.

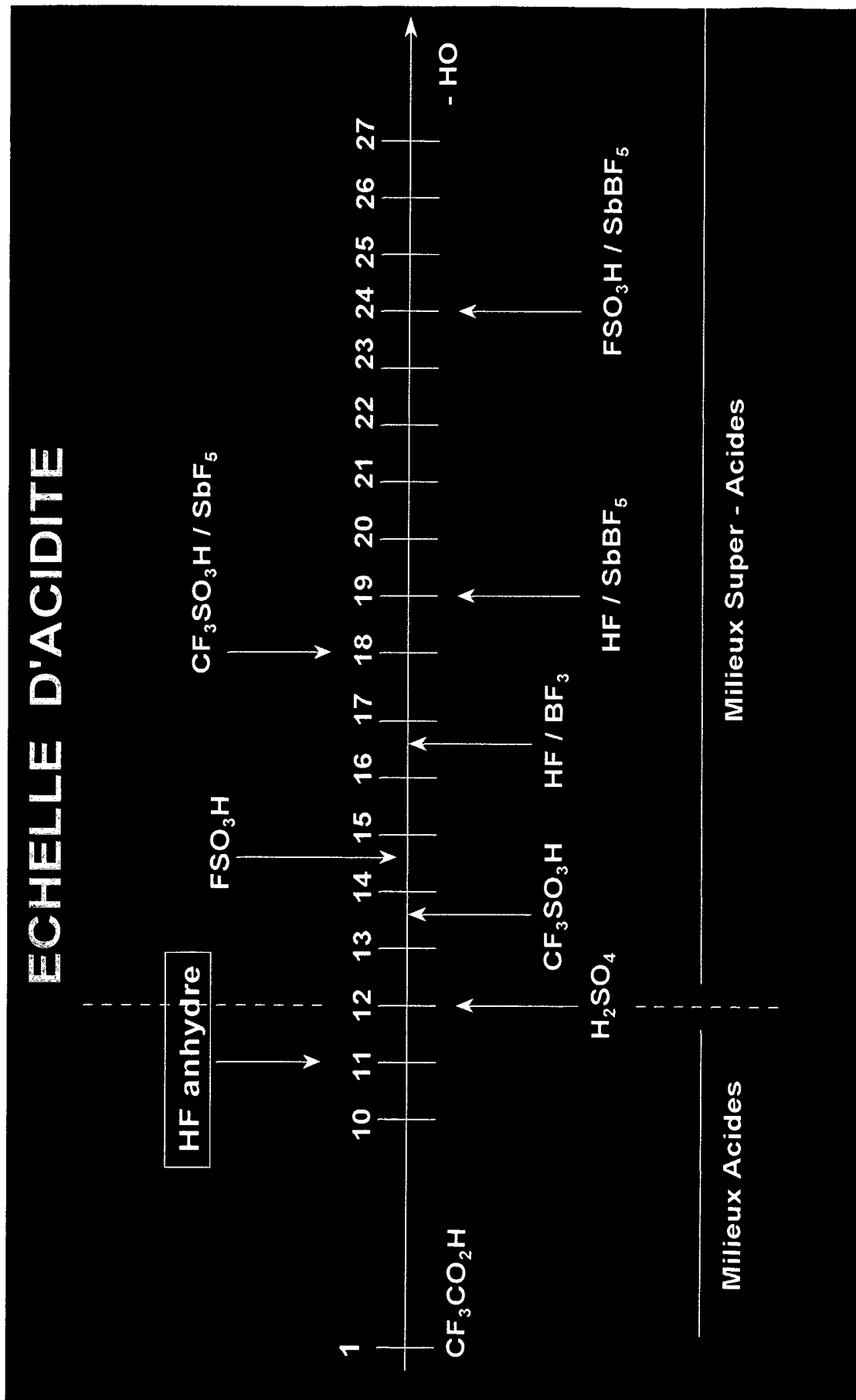
5 Ainsi, à une solution de 14 mmoles de tributylphosphine dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte 14 mmoles d'une solution de dibrome préalablement diluée dans 10 ml de dichlorométhane à -5°C . Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h à une température de 0 à -5°C (formation *in situ* de Bu_3PBr_2).

10 Après adjonction de 1,5 équivalents de triéthylamine, 14 mmoles $\text{Bu}_3\text{P=NH}$ (préparées par action de 1 équivalent de BuLi sur $[\text{Bu}_3\text{PNH}_2]^+\text{Br}^-$) dans 14 ml de THF sont alors ajoutées à la solution de dibromotributylphosphorane Bu_3PBr_2 .

15 Après une nuit de réaction, le mélange réactionnel est concentré à sec et le résidu récupéré repris dans 40 ml de THF. La solution est filtrée et la phase organique contenant le sel attendu évaporé à sec. Celui-ci n'est pas entièrement pur, car le résidu contient environ 25% du sel d'aminophosphonium de départ que nous ne sommes pas parvenus à séparer par recristallisation (sur la base de la RMN du Phosphore). Le précipité est alors chauffé à 160°C pendant 5 h jusqu'à la disparition du sel de départ résiduel. Une recristallisation du résidu dans CCl_4
 20 permet alors d'obtenir le produit attendu avec un rendement de 52%.

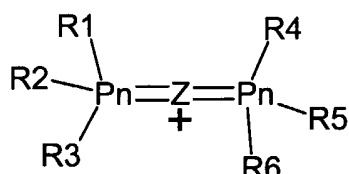
Br^- $\text{Bu}_3\text{P}=\text{N}=\text{P}\text{Bu}_3$	$\text{C}_{24}\text{H}_{54}\text{BrNP}_2$ 498,549 g.mol ⁻¹ HUILE JAUNE RDT 52%
³¹P{¹H} RMN	(<i>CH₂Cl₂</i>) : 36,3 ppm (Bu ₃ PNPBU ₃ , Br) (57,2 ppm (Bu ₃ PNH ₂ , Br))
¹H RMN	(<i>CDCl₃</i>) : 0,93 ppm (t, 18H, CH ₃); 1,45 ppm (m, 24H, CH ₂ -CH ₂); 2.03 ppm (m, 12H, -CH ₂ -P)
¹³C RMN	(<i>CDCl₃</i>) : 13.66 ppm (s, CH ₃) ; 23.88 ppm (d, ² J _{P-C} = 15.6 Hz, CH ₂) ; 24.02 ppm (d, ³ J _{P-C} = 4.5 Hz, CH ₂) ; 27.15 ppm (d/d, ¹ J _{P-C} = 65.5 Hz, ³ J _{P-C} ~ 0.4 Hz, CH ₂)
Masse: FAB+ microanalyse	M-Br ⁻ : 418 [matrice NBA] En cours

FIGURE 1



REVENDEICATIONS

- 5 1. Utilisation comme catalyseur de substitution nucléophile, avantageusement aromatique, de composé de formule générale (I) :

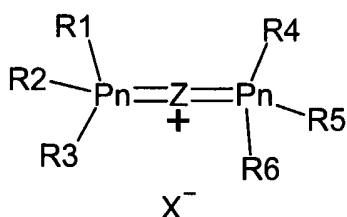


où :

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydrocarbonés ;
- 10 - les Pn, avantageusement les mêmes, sont choisis parmi les éléments métalloïdes de la colonne V d'une période supérieure à celle de l'azote ;
- Z est un élément métalloïde de la colonne V, avantageusement distinct de Pn, de préférence un azote (N, P, As, Sb).

- 15 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont neutres.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) les plus faciles d'usage sont des composés cationiques et sont
20 avantageusement introduits sous la forme de sel de formule (II) :



où X⁻ est un contre-ion choisi parmi les anions et les mélanges d'anions, lesquels anions et mélanges d'anions sont avantageusement choisis parmi les anions monovalents.

- 25 4. Utilisation selon les revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que lesdits radicaux hydrocarbonés R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆, sont en général choisis parmi :
- les alcoyles,
 - les aryles éventuellement substitués,

- les groupes amino et imino avantageusement dont l'azote lié à un Pn ne porte pas d'hydrogène,
- les hydrocarbyloxyles,
- le bras d'un polymère.

5

5. Utilisation selon les revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que chacun des R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ présentent au plus 20 atomes de carbone.

10

6. Utilisation selon les revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) comporte au total au plus 100 atomes de carbone, de préférence au plus 60 atomes de carbone.

15

7. Utilisation selon les revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que R₁, R₂, R₃ sont identiques.

8. Utilisation selon les revendications 1 à 7, caractérisée par le fait R₄, R₅, et R₆ sont identiques.

20

9. Utilisation selon les revendications 1 à 7, caractérisée par le fait R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ sont identiques.

25

10. Utilisation selon les revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'au moins 3, avantageusement au moins 4, de préférence au moins 5, plus préférentiellement la totalité des R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ soit liés au Pn au travers d'atomes de carbone aromatique et/ou d'atome d'azote de fonction amine ou imine peralcoylés.

30

11. Utilisation selon les revendications 3 à 10, caractérisée par le fait que les contre-ions X⁻ sont choisis parmi les anions et les mélanges d'anions peu nucléophiles.

35

12. Composition utile pour des substitutions nucléophiles caractérisée par le fait qu'elle comprend

- un solvant aprotique polaire,
- un agent nucléophile, avantageusement anionique,
- un composé de formule (I) selon les revendication 1 à 11.

Le rapport molaire entre le catalyseur et l'agent nucléophile utilisé dans la réaction étant au moins égale à 0,1‰, avantageusement à 0,5‰, de préférence à 1‰, plus préférentiellement 0,5%.

5 13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que ledit nucléophile est chois parmi les halogénures, avantageusement un fluorure.

14. Procédé de substitution nucléophile caractérisé par le fait que l'on met en contact un substrat de formule générale (III) :

10
$$\text{Ar}-\Xi \text{ (III)}$$

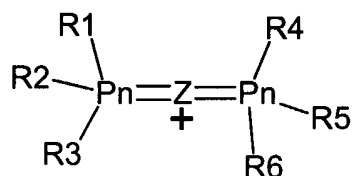
- où Ar est un radical aromatique dans lequel le noyau porteur de Ξ est appauvri en électrons soit parce qu'il comporte au moins un hétéroatome dans son cycle, soit parce que la somme des σ_p de ses substituants, hors le Ξ , est au moins égale à 0,2, avantageusement à 0,4 ; de préférence à 15 0,5 ; et

- où Ξ est un groupe partant, avantageusement sous la forme d'un anion Ξ^- , avec une composition selon les revendications 12 et 13.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que Ar est porteur d'au moins 1 autre groupe partant que Ξ .

20

16. Composé cationique utile comme catalyseur de substitution nucléophile de



formule générale I :

où :

25 - R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et R_6 , identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydrocarbonés ;

- les Pn, avantageusement les mêmes, sont choisis parmi les éléments métalloïdes de la colonne V d'une période supérieure à celle de l'azote ;

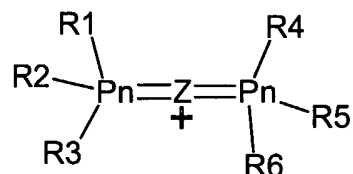
- Z est un élément métalloïde de la colonne V, avantageusement distinct de Pn ; de préférence un azote (N, P, As, Sb)

30

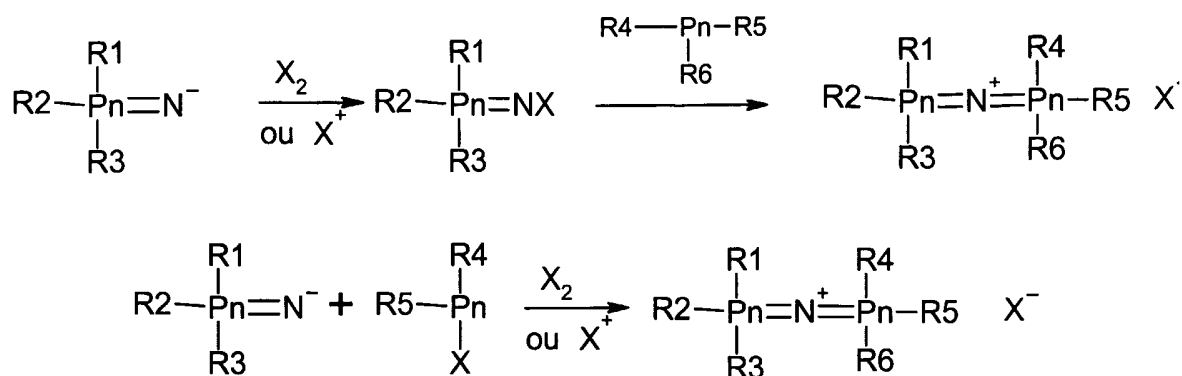
caractérisé par le fait que, au plus deux des R_1 à R_3 et/ou au plus deux R_4 à R_6 sont des alcoyles et par le fait qu'il comporte plus de 12 atomes de carbone.

17. Procédé de synthèse de composé de formule générale I,

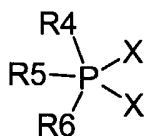
où :



- 5
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆, identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux hydrocarbonés ;
 - les Pn, avantageusement les mêmes, sont choisis parmi les éléments métalloïdes de la colonne V d'une période supérieure à celle de l'azote ;
 - Z est un élément métalloïde de la colonne V, avantageusement distinct de Pn ; de préférence un azote (N, P, As, Sb) ;
- 10 caractérisé par le fait qu'il comporte une étape où l'on fait réagir successivement ou simultanément :
- un composé trivalent de Pn ;
 - un iminoïde de formule (R₁)(R₂)(R₃) Pn=ZM, où m représente un hydrogène ou avantageusement un cation donnant un sel bien dissocié, notamment choisi parmi les ammoniums quaternaires, les phosphoniums quaternaires et avantageusement parmi les alcalins, de préférence de lithium ;
 - et le cas échéant un réactif susceptible de donner un halogène positif sans dégagement d'eau.
- 15
- 20
18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que ledit réactif susceptible de donner un halogène positif sans dégagement d'eau est un halogène moléculaire, avantageusement du brome.
- 25
19. Procédé selon les revendications 17 et 18, caractérisé par le fait que ledit iminoïde est soumis à l'action d'un halogène (X₂) avant ou pendant la mise en contact avec le composé trivalent de formule P(R₄)(R₅)(R₆) pour donner l'une des séquences réactionnelles suivantes :

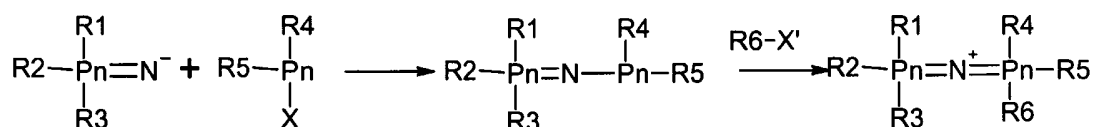


20. Procédé selon les revendications 17 et 18, caractérisé par le fait que ledit composé trivalent de Pn est une phosphine de formule P(R₄)(R₅)(R₆) et est soumis à l'action d'un halogène, avantageusement le brome (Br₂), pour former au moins à titre transitoire un halogénure d'halogénophosponium de formule :



avant ou pendant la mise en contact avec l'iminoïde ou avantageusement un de ses sels et où R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont définis ci-dessus.

21. Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que ledit dérivé trivalent de Pn est halogéné et que l'on n'ajoute pas de un réactif susceptible de donner un halogène positif sans dégagement d'eau. de manière à mettre en œuvre l'une des réactions suivantes :



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01J31/02 C07B39/00 C07C205/12 C07C205/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01J C07F C07B C07C

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 523 671 A (HOECHST AG) 20 January 1993 (1993-01-20) claim 1; examples 1-4 ---	1-21
Y	US 5 401 814 A (SCHOMAKER JOSEPH A ET AL) 28 March 1995 (1995-03-28) column 3, line 3 - line 6 claim 1 ---	1-21
A	DE 197 02 282 A (HOECHST AG) 30 July 1998 (1998-07-30) ---	
A	US 5 045 632 A (PARKER THEODORE L) 3 September 1991 (1991-09-03) -----	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

18 September 2002

Date of mailing of the international search report

26/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thion, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 02/01286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0523671	A	20-01-1993	DE 59205077 D1 29-02-1996
			EP 0523671 A2 20-01-1993
			ES 2083631 T3 16-04-1996
			JP 2501723 B2 29-05-1996
			JP 6157426 A 03-06-1994
			US 5463148 A 31-10-1995

US 5401814	A	28-03-1995	NONE

DE 19702282	A	30-07-1998	DE 19702282 A1 30-07-1998
			CN 1244139 T 09-02-2000
			WO 9832532 A1 30-07-1998
			EP 0958052 A1 24-11-1999
			JP 2001508359 T 26-06-2001
			US 6103659 A 15-08-2000
			ZA 9800517 A 04-03-1999

US 5045632	A	03-09-1991	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No

PCT/FR 02/01286

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 B01J31/02 C07B39/00 C07C205/12 C07C205/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01J C07F C07B C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 523 671 A (HOECHST AG) 20 janvier 1993 (1993-01-20) revendication 1; exemples 1-4 ---	1-21
Y	US 5 401 814 A (SCHOMAKER JOSEPH A ET AL) 28 mars 1995 (1995-03-28) colonne 3, ligne 3 - ligne 6 revendication 1 ---	1-21
A	DE 197 02 282 A (HOECHST AG) 30 juillet 1998 (1998-07-30) ---	
A	US 5 045 632 A (PARKER THEODORE L) 3 septembre 1991 (1991-09-03) -----	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 septembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/09/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentilaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Thion, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

e Internationale No

PCT/FR 02/01286

Document brevet cité au rapport de recherche	A	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0523671	A	20-01-1993	DE 59205077 D1	29-02-1996
			EP 0523671 A2	20-01-1993
			ES 2083631 T3	16-04-1996
			JP 2501723 B2	29-05-1996
			JP 6157426 A	03-06-1994
			US 5463148 A	31-10-1995
US 5401814	A	28-03-1995	AUCUN	
DE 19702282	A	30-07-1998	DE 19702282 A1	30-07-1998
			CN 1244139 T	09-02-2000
			WO 9832532 A1	30-07-1998
			EP 0958052 A1	24-11-1999
			JP 2001508359 T	26-06-2001
			US 6103659 A	15-08-2000
			ZA 9800517 A	04-03-1999
US 5045632	A	03-09-1991	AUCUN	