

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 80 20573

⑤④ Procédé de préparation de fluorobenzonitriles.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.⁻³). C 07 C 121/52.

②② Date de dépôt..... 25 septembre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 26-3-1982.

⑦① Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, résidant en France.

⑦② Invention de : Ramanadin, Alain Roustan et Gérard Soula.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Jean-Marie Cazes, Rhône-Poulenc, service brevets chimie et polymères,
BP 753, 75360 Paris Cedex 08.

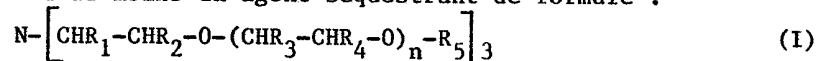
PROCEDE DE PREPARATION DE FLUOROBENZONITRILES

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de fluorobenzonitriles. Elle concerne plus particulièrement la préparation de fluorobenzonitriles à partir des chlorobenzonitriles correspondants par réaction de ces derniers avec un fluorure alcalin.

Il est connu dans l'art antérieur de préparer des fluorobenzonitriles par réaction de chlorobenzonitriles avec un fluorure alcalin comme le fluorure de potassium dans des solvants aprotiques, comme par exemple le diméthylformamide, le diméthylsulfone et le sulfolane (voir par exemple la demande de brevet britannique 2.016.000) éventuellement en présence d'un catalyseur comme le fluorure de caesium (demande de brevet français 2.391.990).

La demanderesse a découvert un nouveau procédé qui permet d'augmenter très sensiblement la vitesse de réaction et qui permet donc d'améliorer la productivité. Ceci est d'une grande importance au plan industriel car l'homme de l'art sait bien l'intérêt que présente les fluorobenzonitriles en tant qu'intermédiaires de synthèse de composés ayant une activité phytosanitaire ou pharmaceutique.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation de fluorobenzonitriles par réaction des chlorobenzonitriles correspondants avec au moins un fluorure alcalin en milieu solvant aprotique caractérisé en ce que la réaction a lieu en présence d'au moins un agent séquestrant de formule :



dans laquelle n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à environ 10 ($0 \leq n \leq 10$), R_1, R_2, R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et R_5 représente un radical alkyle ou cycloalkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical $-C_m H_{2m-1}$ ou $C_m H_{2m+1}-$, où m est compris entre 1 et 12 ($1 \leq m \leq 12$).

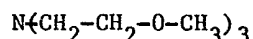
Selon un mode de réalisation préférentiel de l'invention, on utilise un agent séquestrant de formule (I) dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un radical

methyle, R_5 et n ayant la signification précédente.

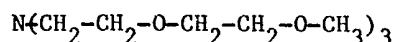
Parmi ces derniers, on préfère encore plus particulièrement mettre en oeuvre les agents séquestrants pour lesquels n est supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à 6 et pour lesquels R_5 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

On peut citer :

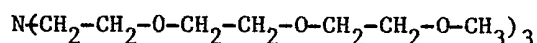
- la tris(oxa-3 butyl)amine de formule :



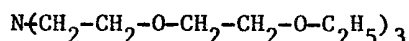
- la tris(dioxa-3,6 heptyl)amine de formule :



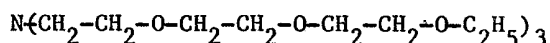
- la tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine de formule :



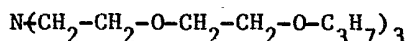
- la tris(dioxa-3,6 octyl)amine de formule :



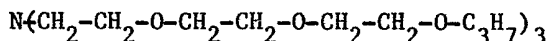
- la tris(trioxa-3,6,9 undécyl)amine de formule :



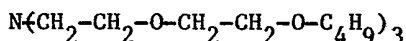
- la tris(dioxa-3,6 nonyl)amine de formule :



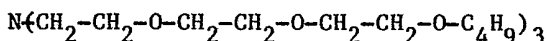
- la tris(trioxa-3,6,9 dodécyl)amine de formule :



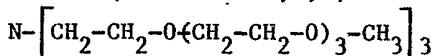
- la tris(dioxa-3,6 décyl)amine de formule :



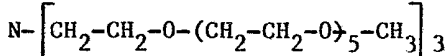
- la tris(trioxa-3,6,9 tridécyl)amine de formule :



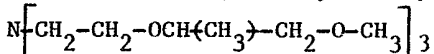
- la tris(tétra-oxa-3,6,9,12 tridécyl)amine de formule :



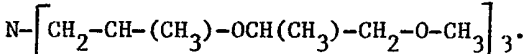
- la tris(hexa-oxa-3,6,9,12,15,18 nonadécyl)amine de formule :



- la tris(dioxa-3,6 méthyl-4 heptyl) amine de formule :



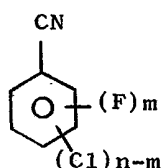
- la tris(dioxa-3,6 diméthyl-2,4 heptyl) amine de formule :



Les amines utilisées dans le procédé selon l'invention sont connues en tant que telles dans l'art antérieur. C'est ainsi que le brevet français 1.302.365 cite l'obtention des amines tertiaires $N(CH_2-CH_2-O-CH_3)_3$ et $N(CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3)_3$ comme sous produits de la synthèse des amines primaires et secondaires

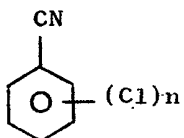
correspondantes, ces amines primaires et secondaires étant des produits intéressants comme intermédiaires en vue de la synthèse de substances pharmaceutiques, comme inhibiteurs de corrosion, comme intermédiaires en vue de la synthèse de produits chimiques intéressants en agriculture et comme émulsifiants. Il n'est pas inutile de souligner que le domaine d'application des composés obtenus dans le brevet 1.302.365 précité simultanément aux amines utilisées dans le procédé objet de la présente demande est totalement étranger au domaine de l'invention.

Les fluorobenzonitriles plus particulièrement concernés par le procédé selon l'invention ont pour formule générale :



dans laquelle n et m sont des nombres entiers supérieurs ou égaux à 1 et inférieurs ou égaux à 5.

Ils sont préparés à partir des chlorobenzonitriles de formule générale :



où n a la signification précédente.

Les fluorobenzonitriles encore plus particulièrement concernés par la présente invention sont ceux pour lesquels n et m sont supérieurs ou égaux à 1 et inférieurs ou égaux à 3 et où les atomes de fluor sont en position ortho et/ou para.

On peut citer : le fluoro-2 benzonitrile, le fluoro-4 benzonitrile, le difluoro-2,6 benzonitrile, le difluoro-2,4 benzonitrile, le fluoro-2 chloro-6 benzonitrile, le fluoro-4 chloro-3 benzonitrile, le fluoro-2 chloro-3 benzonitrile qui sont obtenus respectivement à partir du chloro-2 benzonitrile, chloro-4 benzonitrile, dichloro-2,6 benzonitrile, dichloro-2,4 benzonitrile, dichloro-2,6 benzonitrile, dichloro-3,4 benzonitrile, dichloro-2,3

benzonitrile. Bien entendu, les chlorobenzonitriles mis en oeuvre dans le cadre du procédé de l'invention peuvent comporter, en outre, des substituants inertes dans les conditions de la réaction comme les radicaux CF_3 et alkyle par exemple.

Les fluorures alcalins pouvant être mis en oeuvre dans le cadre de la présente invention sont principalement le fluorure de potassium et/ou le fluorure de caesium et/ou rubidium. Les fluorures alcalins doivent être utilisés sous forme anhydre.

Le solvant est de préférence choisi parmi le groupe comprenant la N-méthylpyrrolidone, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide et le sulfolane.

Le sulfolane est plus particulièrement préféré.

Le choix de l'agent séquestrant le plus adapté à la mise en oeuvre du procédé selon l'invention se fait en tenant compte de la taille du cation alcalin du fluorure alcalin mis en oeuvre. Plus la taille du cation sera importante, plus le nombre d'atomes d'oxygène contenus dans la molécule de l'agent séquestrant devra être élevé.

C'est ainsi que lorsque l'on utilisera le fluorure de potassium, on préférera utiliser comme agent séquestrant la tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine et/ou la tris(trioxa3,6,9 undecyl)amine.

Le procédé selon l'invention est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre environ 180°C et environ 250°C , la température étant d'autant plus basse que le chlorobenzonitrile de départ contient plus d'atomes de chlore.

On préfère opérer à pression atmosphérique bien que des pressions supérieures ou inférieures à la pression atmosphérique ne sont pas exclues du domaine de l'invention.

On utilise l'agent séquestrant en quantité telle que le rapport molaire de l'agent séquestrant au fluorure alcalin est compris entre 0,005 environ et 0,2 environ. Encore plus préférentiellement, ce rapport est compris entre 0,01 et 0,1.

La quantité de fluorure alcalin à utiliser dépend évidemment du nombre d'atome de chlore à substituer par du fluor. On opère de préférence avec un excès de 10 à 50 % molaire par rapport à la stoechiométrie.

On utilise de préférence une quantité de solvant tel que le rapport molaire du solvant au chlorobenzonitrile de départ est

compris entre environ 1 et environ 50 et de préférence entre environ 2 et environ 20.

Les temps de réaction sont généralement compris entre environ 3 heures et 24 heures.

L'invention va être maintenant plus complètement décrite dans les exemples qui vont suivre. Ces exemples ne sauraient être interprétés comme limitant de façon quelconque l'invention.

Exemple 1 : Préparation du parafluorobenzonitrile à partir du parachlorobenzonitrile.

Dans un ballon tricol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un condenseur et d'un thermomètre, on introduit successivement :

- 250 g de sulfolane (2 moles) anhydre
- 13,7 g de parachlorobenzonitrile (0,1 mole)
- 6,4 g de fluorure de potassium anhydre (0,11 mole)
- et 4,6 g de tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine (0,01 mole).

Le mélange est chauffé à 220°C sous agitation pendant 24 H 00 puis refroidi et filtré.

L'analyse par chromatographie gazeuse de la phase organique indique 72% de parafluorobenzonitrile et 28% de parachlorobenzonitrile non transformé.

Essai comparatif : En l'absence de tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine, dans les mêmes conditions opératoires, après 24 H 00 à 220°C, la composition du mélange est 51% de parafluorobenzonitrile et 49% de parachlorobenzonitrile non transformé.

Exemple 2 : Préparation du difluoro-2,6 benzonitrile à partir du dichloro-2,6 benzonitrile

Dans un ballon tricol de 0,5 litre muni d'une agitation, d'un condenseur et d'un thermomètre, on introduit :

- 260 g de sulfolane anhydre
- 63,8 g (1,1 mole) de fluorure de potassium sec
- 68,7 g (0,4 mole) de dichloro-2,6 benzonitrile
- et 4,5 g (0,01 mole) de tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine.

On chauffe sous agitation jusqu'à 210°C. Au bout de 3 H 30 de réaction à 210°C, l'analyse chromatographique du mélange réactionnel donne la composition suivante :

- dichloro-2,6 benzonitrile = 1 %

- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile = 17,4 %
- difluoro-2,6 benzonitrile = 81,6 %

et après 5 H 30 de réaction à 210°C, la composition est :

- dichloro-2,6 benzonitrile < 0,1 %
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile = 4,7 %
- difluoro-2,6 benzonitrile = 95,3 %

Les produits sont isolés selon la méthode traditionnelle.

Essai comparatif : En opérant dans les mêmes conditions mais sans tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine, au bout de 3 H 30 de réaction, la composition est :

- dichloro-2,6 benzonitrile = 3 %
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile = 30 %
- difluoro-2,6 benzonitrile = 67 %

Au bout de 5 H 30 de réaction, la composition est :

- dichloro-2,6 benzonitrile < 0,1 %
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile = 15 %
- difluoro-2,6 benzonitrile = 85 %

Exemple 3 : Préparation du difluoro-2,6 benzonitrile à partir du dichloro-2,6 benzonitrile.

Dans l'appareillage décrit à l'exemple 2, on introduit :

- 215 g de N-méthyl,2 pyrrolidone (2,17 moles)
- 68,75 g de dichloro-2,6 benzonitrile (0,40 mole)
- 63,8 g de KF (1,1 mole)
- 4,5 g de tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine (0,01 mole).

On chauffe sous agitation jusqu'à 210°C.

Au bout de 3 H 30 de réaction, l'analyse chromatographique du mélange obtenu donne :

- dichloro-2,6 benzonitrile : 2%
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile : 32%
- difluoro-2,6 benzonitrile : 66%

Au bout de 5 H 30 de réaction, on observe la composition suivante :

- dichloro-2,6 benzonitrile : 0,3%
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile : 16%
- difluoro-2,6 benzonitrile : 83,7%

Essai comparatif : En opérant comme ci-dessus mais sans tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine, on a au bout de 3 H 30 :

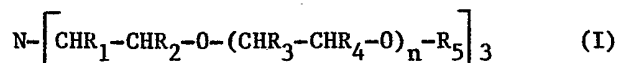
- dichloro-2,6 benzonitrile : 5%
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile : 45%
- difluoro-2,6 benzonitrile : 50%

Au bout de 5 H 30, la composition est la suivante :

- dichloro-2,6 benzonitrile : 2%
- fluoro-2 chloro-6 benzonitrile : 28%
- difluoro-2,6 benzonitrile : 70%

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de fluorobenzonitriles par réaction des chlorobenzonitriles correspondants avec au moins un fluorure alcalin en milieu solvant aprotique caractérisé en ce que la réaction a lieu en présence d'au moins un agent séquestrant de formule :



dans laquelle n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à environ 10 ($0 \leq n \leq 10$), R_1 , R_2 , R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et R_5 représente un radical alkyle ou cycloalkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical $-C_m H_{2m}-\emptyset$ ou $C_m H_{2m+1}-\emptyset$, où m est compris entre 1 et 12 ($1 \leq m \leq 12$).

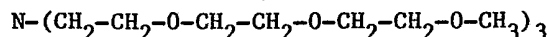
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans la formule (I) R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans la formule (I) n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à 6.

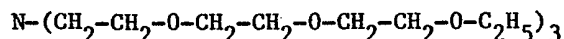
4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans la formule (I) R_5 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que dans la formule (I) R_1 , R_2 , R_3 et R_4 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à 6 et R_5 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'agent séquestrant de formule (I) est la tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine, de formule :



7. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'agent séquestrant de formule I est la tris(trioxa-3,6,9 undécyl)amine, de formule :



8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précé-

dentes caractérisé en ce que l'agent séquestrant est utilisé en quantité telle que le rapport molaire de l'agent séquestrant au fluorure alcalin est compris entre environ 0,005 et environ 0,2.

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le rapport est compris entre environ 0,01 et environ 0,1.