(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 juillet 2011 (21.07.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/086071 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 41/26 (2006.01) *C07C 205/06* (2006.01)
C07C 43/225 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2011/050288

(22) Date de dépôt international :
12 janvier 2011 (12.01.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1050232 14 janvier 2010 (14.01.2010) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES** [FR/FR]; 25 rue Leblanc, Bâtiment "Le Ponant D", F-75015 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **PASQUINET, Eric** [FR/FR]; 10 mail de Vencay, F-37550 Saint Avertin (FR). **WUILLAUME, Anne** [FR/FR]; 7 passage des Abeilles, F-37000 Tours (FR). **POULLAIN, Didier** [FR/FR]; 1 rue des Bournais, F-37550 Saint Avertin (FR). **KOSCIUSKO-MORIZET, Etienne** [FR/FR]; 53 rue Croix-Bosset, F-92310 Sevres (FR).

(74) Mandataires : **ILGART, Jean-Christophe** et al.; Brevalex, 95 rue d'Amsterdam, F-75378 Paris Cedex 8 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(54) **Title** : METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 3,5-DICHLOROANISOLE FROM 1,3,5-TRICHLOROBENZENE

(54) **Titre** : PROCEDE DE SYNTHESE DU 3,5-DICHLOROANISOLE A PARTIR DU 1,3,5-TRICHLOROBENZENE

(57) **Abstract** : The invention relates to a method for the synthesis of 3,5-dichloroanisole from 1,3,5-trichlorobenzene, that includes: a) reacting the 1,3,5-trichlorobenzene with a methanolate of an alkaline or alkaline-earth metal in a first solvent selected from dimethylsulfoxide and 1, 1, 3, 3-tetramethylurea; b) precipitating the product from step a) into a second solvent that does not belong to substances considered as carcinogenic, mutagenic and/or toxic for reproduction according to Rule (EC) n° 1272/2008 of the European Parliament and of the Council dated 16th December 2008; and c) recovering the precipitate thus obtained. The invention can be used for the synthesis of 1, 3, 5-triamino- 2, 4, 6-trinitrobenzene, with 3, 5-dichloroanisole being an intermediate product.

(57) **Abrégé** : L'invention se rapporte à un procédé de synthèse du 3, 5-dichloroanisole à partir du 1, 3, 5-trichlorobenzène, qui comprend : a) la réaction entre le 1, 3, 5-trichloro- benzène et un méthanolate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux dans un premier solvant choisi parmi le diméthylsulfoxyde et la 1, 1, 3, 3-tétraméthylurée; b) la précipitation du produit résultant de l'étape a) dans un deuxième solvant qui ne fait pas partie des substances considérées comme cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction par le Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008; puis c) le recueil du précipité ainsi obtenu. Application : synthèse du 1, 3, 5-triamino- 2, 4, 6-trinitrobenzène dont le 3, 5-dichloroanisole est un produit intermédiaire.

WO 2011/086071 A1

PROCEDE DE SYNTHESE DU 3,5-DICHLOROANISOLE A PARTIR DU 1,3,5-TRICHLOROBENZENE

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention se rapporte à un procédé qui permet de synthétiser du 3,5-dichloroanisole à partir du 1,3,5-trichlorobenzène et qui a, entre autres avantages, ceux de présenter un rendement élevé et de ne nécessiter aucune opération complémentaire de purification du 3,5-dichloroanisole produit au cours de cette synthèse, ce qui le rend très intéressant d'un point de vue économique.

Ce procédé est susceptible de trouver application dans la synthèse du 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène dont le 3,5-dichloroanisole représente un produit intermédiaire.

ÉTAT DE LA TECHNIQUE ANTÉRIEURE

Le 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène est un explosif puissant qui présente une insensibilité particulièrement élevée aux chocs, aux vibrations, aux impacts et au feu, ce qui en fait un explosif de choix pour l'industrie de l'armement.

Cet explosif est notamment obtenu par nitration du 3,5-dichloroanisole puis amination du composé trinitré résultant. Un procédé permettant de réaliser ces réactions de nitration et d'amination est décrit dans le brevet US 4,952,733 (ci-après référence **[1]**).

Le 3,5-dichloroanisole est disponible commercialement mais il est relativement cher à l'achat, d'où l'intérêt pour les fabricants d'explosifs de pouvoir en assurer eux-mêmes la synthèse.

La littérature en matière de synthèse du 3,5-dichloroanisole est extrêmement pauvre et se limite en pratique à un article publié en 1983 par L. Testaferri et al. dans *Tetrahedron*, 39(1), 193-197 (ci-après référence **[2]**) et à la demande de brevet japonais publiée sous le numéro 53-31631 (ci-après référence **[3]**).

La référence **[2]** enseigne qu'il est possible d'obtenir des mono-, di- et trichloroanisoles par substitution nucléophile des di-, tri- et tétra-chlorobenzènes correspondants par des ions méthanolate à la condition expresse que cette réaction de substitution soit réalisée dans de l'hexaméthyl-phosphoramide (noté HMPT en français, HMPA en anglais), aussi connu sous le nom de « triamide hexaméthyl-phosphorique ».

Ainsi, dans cette référence, le 3,5-dichloroanisole est synthétisé en ajoutant du méthanolate de sodium à une suspension, préalablement maintenue sous azote à 120°C, de 1,3,5-trichlorobenzène dans de l'HMPT et en laissant réagir pendant 1 heure. Il est ensuite isolé par extraction à l'éther et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'éther éthylique comme éluant.

Le rendement de cette synthèse est de 78%.

Il s'avère que l'HMPT est classé par la règlementation de l'Union Européenne dans les substances CMR, c'est-à-dire dans les substances qui sont considérées comme potentiellement ou de manière avérée cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction, ce qui rend rédhibitoire l'utilisation de ce solvant dans un procédé de synthèse destiné à être mis en œuvre à une échelle industrielle.

Par ailleurs, le fait d'avoir à purifier le 3,5-dichloroanisole en fin de synthèse, notamment par une chromatographie sur colonne, alourdit notablement la production de ce composé en augmentant le nombre d'opérations à effectuer ainsi que le volume de solvants organiques consommés et est économiquement pénalisant pour une production à une échelle industrielle.

La référence **[3]** propose, elle, de synthétiser des composés alcoxyaromatiques tels que le 3,5-dichloroanisole, en faisant réagir les composés halogénoaromatiques correspondants avec un alcoxyde de métal alcalin en présence de *N,N'*-diméthyl-imidazolidinone.

Ainsi, dans cette référence, le 3,5-dichloroanisole est synthétisé en faisant réagir du 1,3,5-trichlorobenzène avec du méthanolate de sodium dans de la *N,N'*-diméthylimidazolidinone, pendant 18 heures à une température de 100 ± 5°C. Le 3,5-dichloroanisole est ensuite extrait du milieu réactionnel par de l'éther.

La *N,N'*-diméthylimidazolidinone présente l'avantage, par rapport à l'HMPT, de ne pas être

classée dans les substances CMR par la règlementation de l'Union Européenne.

Par contre, la référence **[3]** montre que le rendement de la synthèse du 3,5-dichloroanisole dans ce solvant est très insuffisant puisqu'il n'est que de 47,2%.

Les Inventeurs se sont donc fixé pour but de fournir un procédé qui, tout en n'utilisant aucun solvant considéré comme présentant de manière potentielle ou avérée des effets néfastes sur la santé de l'homme et des animaux, permette de synthétiser du 3,5-dichloroanisole à des coûts les plus bas possibles.

Dans cette optique, les Inventeurs se sont plus particulièrement fixé pour but que ce procédé de synthèse ait un rendement élevé, conduise à l'obtention d'un 3,5-dichloroanisole suffisamment pur pour qu'il ne soit pas nécessaire de le soumettre, à l'issue de cette synthèse, à une quelconque opération complémentaire de purification, et ne fasse appel qu'à des opérations simples à mettre en œuvre.

EXPOSÉ DE L'INVENTION

Ces buts sont atteints par la présente invention qui propose un procédé permettant de synthétiser du 3,5-dichloroanisole à partir du 1,3,5-trichlorobenzène, qui comprend :

a) la réaction entre le 1,3,5-trichloro-benzène et un méthanolate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux dans un premier solvant choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la 1,1,3,3-tétraméthylurée et leurs mélanges ;

b) la précipitation du produit résultant de l'étape a) dans un deuxième solvant qui ne fait pas partie des substances considérées comme cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction par le Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 ; puis

c) le recueil du précipité ainsi obtenu.

Ainsi, selon l'invention, on fait tout d'abord réagir le 1,3,5-trichlorobenzène avec un méthanolate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux dans du diméthylsulfoxyde et/ou de la 1,1,3,3-tétraméthylurée, ces deux solvants présentant l'avantage de ne pas être classés dans les substances CMR par la réglementation européenne.

Puis, on isole le 3,5-dichloroanisole ainsi produit du milieu réactionnel en le faisant précipiter dans un deuxième solvant qui ne fait pas partie non plus des solvants classés dans les substances CMR par la réglementation de l'Union Européenne.

On recueille alors le précipité ainsi formé.

On obtient de la sorte, comme illustré dans les exemples ci-après, du 3,5-dichloroanisole avec un rendement qui est proche de 90% et, dans certains cas, largement supérieur à cette valeur.

Conformément à l'invention, le premier solvant est, de préférence, du diméthylsulfoxyde pour la simple raison que son coût est actuellement inférieur à celui de la 1,1,3,3-tétraméthylurée.

Conformément à l'invention, le méthanolate peut être un méthanolate d'un métal alcalin, par

exemple de sodium, de potassium ou de lithium, ou bien un méthanolate d'un métal alcalino-terreux, par exemple de magnésium, de calcium ou de baryum.

Toutefois, on préfère utiliser du méthanolate de sodium.

Ce méthanolate peut être utilisé sous une forme solide ou sous la forme d'une solution alcoolique, par exemple méthanolique. Dans tous les cas, il est de préférence utilisé à hauteur de 1 à 3 équivalents molaires, mieux encore de 1 à 2 équivalents molaires et, de manière préférée entre toutes, de 1 à 1,3 équivalent molaire par rapport au 1,3,5-trichloro-benzène.

La réaction entre le méthanolate et le 1,3,5-trichlorobenzène est réalisée à une température pouvant aller de 20°C à la température d'ébullition du premier solvant mais qui est avantageusement de 40 à 120°C et, mieux encore, de 60 à 100°C.

La durée de la réaction peut aller de 15 minutes à 24 heures selon la cinétique qu'elle présente à la température utilisée mais elle est, de préférence, de 15 minutes à 5 heures.

Par ailleurs, la réaction peut être menée en introduisant simultanément le méthanolate, le 1,3,5-trichlorobenzène et le premier solvant dans un même réacteur et en les soumettant aux conditions précitées.

Toutefois, il peut être avantageux, pour contrôler le caractère exothermique de la réaction, d'ajouter soit le méthanolate par portions à un mélange de 1,3,5-trichlorobenzène et de solvant déjà présent

dans le réacteur, soit le 1,3,5-trichlorobenzène par portions à un mélange de méthanolate et de solvant déjà présent dans le réacteur.

Conformément à l'invention, le deuxième solvant peut être tout solvant dans lequel le 3,5-dichloroanisole est peu soluble, voire insoluble. Toutefois, pour des questions de simplicité et de coûts, on préfère qu'il s'agisse d'eau et, mieux encore, d'eau dont la température ne dépasse pas 20°C.

Le procédé de l'invention peut comprendre de plus, après le recueil du précipité, une opération de lavage de ce précipité si l'on souhaite augmenter la pureté du 3,5-dichloroanisole, ce qui sera typiquement le cas si le degré de pureté de ce composé dans le précipité recueilli est inférieur à 90%.

Auquel cas, cette opération de lavage est avantageusement réalisée avec un troisième solvant qui, lui aussi, est choisi parmi les solvants qui ne sont pas classés dans les substances CMR par la réglementation de l'Union Européenne.

Là également, ce troisième solvant peut être tout solvant dans lequel le 3,5-dichloroanisole est peu soluble, voire insoluble mais, pour des raisons de simplicité et de coûts, il est préférentiellement de l'eau et, mieux encore, de l'eau dont la température ne dépasse pas 20°C.

On obtient de la sorte, comme illustré dans les exemples ci-après, du 3,5-dichloroanisole dont le degré de pureté est toujours au moins de 90% et est typiquement de l'ordre de 96-98%.

Le procédé de l'invention peut comprendre en outre, après le recueil du précipité ou, le cas échéant, après son lavage, une opération de séchage de ce précipité si la présence d'une faible quantité de solvant et, notamment, d'eau dans ledit précipité peut s'avérer gênante pour l'utilisation ultérieure du 3,5-dichloroanisole.

Cette opération de séchage est, par exemple, réalisée par séchage sous un flux d'air présentant une température égale ou supérieure à la température ambiante, par lyophilisation, au moyen d'un fluide supercritique (CO_2 par exemple) ou encore sous vide à température ambiante ou à une température supérieure à la température ambiante.

Compte tenu de son degré de pureté, le 3,5-dichloroanisole obtenu par le procédé de l'invention peut être utilisé pour synthétiser du 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène sans qu'il soit nécessaire de le soumettre préalablement à une quelconque opération de purification.

L'invention a donc également pour objet un procédé de synthèse du 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitro-benzène, qui comprend :

i) la synthèse de 3,5-dichloroanisole par un procédé tel que précédemment défini ; puis

ii) la conversion du 3,5-dichloroanisole en 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène.

Cette conversion peut notamment être réalisée par nitration du 3,5-dichloroanisole puis amination du composé résultant de cette nitration, comme décrit dans la référence **[1]**.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples suivants qui sont donnés, bien entendu, à titre illustratif et non limitatif.

EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE MISE EN ŒUVRE PARTICULIERS

Exemple 1 :

Dans un ballon tricol de 50 mL, on introduit 5 g (27,6 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène que l'on met en suspension dans 20 mL de diméthylsulfoxyde. On ajoute à cette suspension 1,78 g (33,0 mmoles) de méthanolate de sodium. On chauffe le mélange ainsi obtenu à 62°C, sous agitation, pendant 5 heures 30.

Après quoi, on ramène le contenu du ballon à température ambiante puis on le verse dans 200 mL d'eau glacée. Un solide blanc précipite. Ce solide est récupéré par filtration, lavé trois fois avec 20 mL d'eau glacée puis séché sous vide, à température ambiante.

On obtient ainsi 4,31 g d'une poudre blanche dont l'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN), conforme à celle du 3,5-dichloro-anisole attendu, est la suivante :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) : 3,75 (s, 3H) ; 6,77 (d, J = 2 Hz, 2H) ; 6,93 (t, J = 2 Hz, 1H) ;

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ (ppm) : 55,4 ; 112,9 ; 120,7 ; 135,2 ; 160,4.

Par ailleurs, une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), montre que le 3,5-

dichloroanisole ainsi obtenu présente un degré de pureté de 98%.

Les conditions de réalisation de l'analyse par GC-MS sont les suivantes :

colonne : CP-Sil 8

gaz vecteur : hélium, 1,0 mL/min

température de l'injecteur : 250°C

volume injecté : 1 µL

température du four : 1 min à 50°C, puis 20°C/min jusqu'à 100°C, puis 40°C/min jusqu'à 240°C, puis 1 min à 240°C.

Le rendement est de 88%.

Exemple 2 :

Dans un ballon tricol de 50 mL, on introduit 5 g (27,6 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène et 1,79 g (33,1 mmoles) de méthanolate de sodium que l'on met en suspension dans 10 mL de 1,1,3,3-tétraméthylurée. On chauffe cette suspension à 62°C, sous agitation, pendant 1 heure puis à 100°C pendant 20 heures 30. On lui ajoute alors 1,49 g (27,6 mmoles) de méthanolate de sodium et on poursuit le chauffage à 100°C, toujours sous agitation, pendant 3 heures 30.

Après quoi, on ramène le contenu du ballon à température ambiante puis on le verse dans 100 mL d'eau glacée. Un solide blanc précipite. Ce solide est récupéré par filtration, lavé trois fois avec 20 mL d'eau glacée puis séché sous vide, à température ambiante.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 4,24 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par GC-MS (dans les mêmes conditions que

précédemment) montre qu'il présente un degré de pureté de 97%.

Le rendement est de 87%.

Exemple 3 :

Dans un ballon tricol de 50 mL, on introduit 5 g (27,6 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène que l'on met en suspension dans 20 mL de diméthyl-sulfoxyde. Puis, on ajoute à cette suspension 5,97 g d'une solution de méthanolate de sodium à 30% dans le méthanol, soit 33,1 mmoles de méthanolate de sodium. On chauffe le mélange ainsi obtenu à 80°C, sous agitation, pendant 3 heures.

Après quoi, le contenu du ballon est traité comme décrit dans l'exemple 1 ci-avant.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 4,34 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par GC-MS (dans les mêmes conditions que précédemment) montre qu'il présente un degré de pureté de 97%.

Le rendement est de 89%.

Exemple 4 :

Dans un ballon tricol de 50 mL, on introduit 1,79 g (33,1 mmoles) de méthanolate de sodium que l'on met en suspension dans 10 mL de diméthyl-sulfoxyde. On chauffe cette suspension à 60°C puis on lui ajoute, par portions, 5 g (27,6 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène préalablement fondu. On poursuit alors le chauffage à 62°C, toujours sous agitation, pendant 3 heures.

Après quoi, le contenu du ballon est traité comme décrit dans l'exemple 2 ci-avant.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 4,24 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par GC-MS (dans les mêmes conditions que précédemment) montre qu'il présente un degré de pureté de 97%.

Le rendement est de 87%.

Exemple 5 :

Dans un ballon tricol de 1 L, on introduit 100 g (551 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène que l'on met en suspension dans 400 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe cette suspension à 80°C, sous agitation, puis on lui ajoute, goutte à goutte, 119,06 g d'une solution de méthanolate de sodium à 30% dans le méthanol, soit 661,2 mmoles de méthanolate de sodium. On poursuit le chauffage à 90°C, toujours sous agitation, pendant 3 heures 10.

Après quoi, on ramène le contenu du ballon à température ambiante puis on le verse dans 4 L d'eau glacée. Un solide blanc précipite. Ce solide est récupéré par filtration, lavé trois fois avec 250 mL d'eau glacée puis séché sous vide, à température ambiante.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 95,55 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par GC-MS (dans les mêmes conditions que précédemment) montre qu'il présente un degré de pureté de 96%.

Le rendement est de 98%.

Exemple 6 :

Dans un réacteur de 2 L, on introduit 107,18 g (1,984 mole) de méthanolate de sodium que l'on

met en suspension dans 600 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe cette suspension, sous agitation, à 60°C. Puis on lui ajoute, par portions, 300 g (1,653 mole) de 1,3,5-trichlorobenzène solide. On poursuit le chauffage à 62°C, toujours sous agitation, pendant 2 heures 50.

Après quoi, on ramène le contenu du ballon à température ambiante puis on le verse dans 6 L d'eau glacée. Un solide blanc précipite. Ce solide est récupéré par filtration, lavé trois fois avec 600 mL d'eau glacée puis séché sous vide, à température ambiante.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 282,17 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par GC-MS (dans les mêmes conditions que précédemment) montre qu'il présente un degré de pureté de 92%.

Le rendement est de 96%.

Exemple 7 :

Dans un ballon tricol de 100 mL, on introduit 2,31 g (33 mmoles) de méthanolate de potassium et 33 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe cette suspension à 60°C, sous agitation, puis on lui ajoute par portions 5 g (27,6 mmoles) de 1,3,5-trichlorobenzène. On poursuit le chauffage à 62°C, toujours sous agitation, pendant 5 heures à l'issue desquelles on ajoute 1 g de méthanolate de potassium au milieu réactionnel, puis pendant 2 heures supplémentaires.

Après quoi, on ramène le contenu du ballon à température ambiante puis on le verse dans 330 mL d'eau glacée. Un solide blanc précipite. Ce solide est

récupéré par filtration, lavé quatre fois avec 50 mL d'eau glacée puis séché sous vide à température ambiante.

On obtient ainsi, sous la forme d'une poudre blanche, 4,25 g de 3,5-dichloroanisole dont une analyse par RMN montre qu'il présente un degré de pureté de 90%.

Le rendement est de 87%.

REFERENCES CITEES

[1] US-A-4,952,733

[2] L. Testaferri et al., *Tetrahedron* (1983), 39(1), 193-197

[3] Demande de brevet japonais publiée sous le numéro 53-31631

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse du 3,5-dichloro-anisole à partir du 1,3,5-trichlorobenzène, qui comprend :

a) la réaction entre le 1,3,5-trichloro-benzène et un méthanolate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux dans un premier solvant choisi parmi le diméthylsulfoxyde, la 1,1,3,3-tétraméthylurée et leurs mélanges ;

b) la précipitation du produit résultant de l'étape a) dans un deuxième solvant qui ne fait pas partie des substances considérées comme cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction par le Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 ; puis

c) le recueil du précipité ainsi obtenu.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le premier solvant est du diméthylsulfoxyde.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le méthanolate est choisi parmi les méthanolates de sodium, de potassium, de lithium, de magnésium, de calcium et de baryum.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le méthanolate est du méthanolate de sodium.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le méthanolate

est utilisé à hauteur de 1 à 3 équivalents molaires et, mieux encore, de 1 à 2 équivalents molaires par rapport au 1,3,5-trichlorobenzène.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) est réalisée à une température de 40 à 120°C et, mieux encore, de 60 à 100°C.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape a) est réalisée pendant une durée allant de 15 minutes à 24 heures et, mieux encore, de 15 minutes à 5 heures.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le deuxième solvant est de l'eau et, mieux encore, de l'eau dont la température ne dépasse pas 20°C.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui comprend de plus le lavage du précipité recueilli à l'étape c) par un troisième solvant qui ne fait pas partie des substances considérées comme cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction par le Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le troisième

solvant est de l'eau et, mieux encore, de l'eau dont la température ne dépasse pas 20°C.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui comprend de plus le séchage du précipité recueilli à l'étape c).

12. Procédé de synthèse du 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène, qui comprend :

i) la synthèse de 3,5-dichloroanisole par un procédé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 ; puis

ii) la conversion du 3,5-dichloroanisole en 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/050288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C41/26 C07C43/225 C07C205/06
ADD.

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)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TESTAFERRI L ET AL: "The reactions of unactivated aryl halides with sodium methoxide in HMPA", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0040-4020(01)97647-1, vol. 39, no. 1, 1 January 1983 (1983-01-01), pages 193-197, XP002168754, ISSN: 0040-4020 cited in the application the whole document ----- -/--	1-12

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family 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	Date of mailing of the international search report
6 June 2011	22/06/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Panday, Narendra

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1978, KONDO, FUMIHIKO ET AL: "Alkoxy aromatic compounds", XP002597364, retrieved from STN Database accession no. 1978:508636 cited in the application abstract & JP 53 031631 A (KAWAKEN FINE CHEMICALS CO., LTD., JAPAN) 25 March 1978 (1978-03-25) -----	1-12
A	US 4 952 733 A (OTT DONALD G [US] ET AL) 28 August 1990 (1990-08-28) cited in the application figures 2a, 2b -----	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/050288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4952733 A	28-08-1990	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2011/050288

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07C41/26 C07C43/225 C07C205/06
ADD.

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)
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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TESTAFERRI L ET AL: "The reactions of unactivated aryl halides with sodium methoxide in HMPA", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1016/S0040-4020(01)97647-1, vol. 39, no. 1, 1 janvier 1983 (1983-01-01), pages 193-197, XP002168754, ISSN: 0040-4020 cité dans la demande le document en entier	1-12

-/--

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

[X] 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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
6 juin 2011	22/06/2011

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Panday, Narendra

2

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1978, KONDO, FUMIHIKO ET AL: "Alkoxy aromatic compounds", XP002597364, extrait de STN Database accession no. 1978:508636 cité dans la demande abrégé & JP 53 031631 A (KAWAKEN FINE CHEMICALS CO., LTD., JAPAN) 25 mars 1978 (1978-03-25) -----	1-12
A	US 4 952 733 A (OTT DONALD G [US] ET AL) 28 août 1990 (1990-08-28) cité dans la demande figures 2a, 2b -----	12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/EP2011/050288

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4952733 A	28-08-1990	AUCUN	