

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 611 706

②① N° d'enregistrement national :

87 03209

⑤① Int Cl⁴ : C 07 C 79/32.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 5 mars 1987.

③⑩ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP « Brevets » n° 36 du 9 septembre 1988.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : RHONE-POULENC CHIMIE. — FR.

⑦② Inventeur(s) : Jean Desmurs ; Isabelle Jouve.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Noël Vignally, Rhône-Poulenc Interser-
vices.

⑤④ Procédé de chloration de nitrophénols.

⑤⑦ La présente invention concerne la chloration de nitrophé-
nols par le chlore gazeux.

Plus précisément, la présente invention consiste en un pro-
cédé de chloration par le chlore gazeux d'orthonitrophénol ou
de paranitrophénol, caractérisé en ce que l'on opère à l'état
fondu et en présence d'une quantité efficace d'une amine
primaire, secondaire ou tertiaire.

Les chloronitrophénols sont des composés connus et le
dichloro-2,6 nitro-4 phénol par exemple, est un intermédiaire
chimique pour l'agrochimie et la pharmacie.

FR 2 611 706 - A1

PROCEDE DE CHLORATION DE NITROPHENOLS

La présente invention concerne la chloration de nitrophénols par le chlore gazeux.

Les chloronitrophénols sont des composés connus et le dichloro-2,6 nitro-4 phénol par exemple, est un intermédiaire chimique, servant en agrochimie après hydrogénation en amino-4 dichloro-2,6 phénol, ou comme intermédiaire pharmaceutique après méthylation de la fonction phénolique.

Le dichloro-2,4 nitro-6 phénol peut servir notamment comme inhibiteur d'enzyme.

Les monochloronitrophénols peuvent être utilisés comme fongicides ou comme intermédiaires pour la préparation de fongicides.

La chloration d'un nitrophénol est cependant difficile, car la présence de la fonction NO_2 sur le cycle benzénique désactive fortement la molécule.

Il a maintenant été trouvé que l'on peut améliorer la chloration des nitrophénols en monochloronitrophénols ou dichloronitrophénols en opérant en présence d'une amine.

Plus précisément, la présente invention consiste en un procédé de chloration par le chlore gazeux d'orthonitrophénol ou de paranitrophénol, caractérisé en ce que l'on opère à l'état fondu et en présence d'une quantité efficace d'une amine primaire, secondaire ou tertiaire.

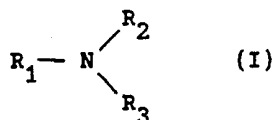
Par amine on entend dans le présent texte tout composé, liquide ou solide dans les conditions opératoires du procédé, comportant une ou plusieurs fonctions amine.

Un tel composé peut également comporter une ou plusieurs autres fonctions chimiques, telles que par exemple la fonction hydroxyle, la fonction acide carboxylique, la fonction ester d'acide carboxylique, la fonction amide ou la fonction imine.

Il est bien évident que les amines utilisées peuvent être introduites également sous la forme de leurs sels et plus particulièrement de leurs chlorhydrates respectifs.

Dans le présent texte, le terme "amine" englobe également l'ammoniac ainsi que les sels et notamment les chlorhydrates d'amines.

Les amines utilisées comme catalyseur dans le présent procédé sont plus particulièrement les amines de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :
 - . un radical alkyle linéaire ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle secondaire ayant 3 à 12 atomes de carbone ou un radical alkyle tertiaire ayant 4 à 12 atomes de carbone, ces radicaux alkyles pouvant comporter une ou deux fonctions éther -O- ou fonctions hydroxyle, amine, acide carboxylique, ester d'acide carboxylique, amide ou imine ;
 - . un radical phényle, un radical cyclohexyle, un radical cycloheptyle ou un radical cyclopentyle ;
 - . un radical phénylalkyle, cyclohexylalkyle, cycloheptylalkyle ou cyclopentylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 4 atomes de carbone ;
 - . un atome d'hydrogène ;
- R_1 peut représenter un groupement NH_2 ;
- R_2 et R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle, saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
- R_2 et R_3 ou R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et avec un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, un hétérocycle, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
- R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par un ou deux groupements méthyle ou éthyle ;
- R_2 et R_3 ou R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et éventuellement avec un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, un composé polycyclique, saturé ou insaturé, éventuellement

substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone.

A titre d'exemples illustratifs, on peut citer comme amines de formule (I) :

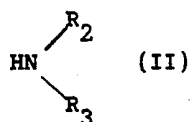
- l'ammoniac ;
- des amines primaires telles que la n-propylamine, l'isopropylamine, l'isobutylamine, la n-butylamine, la tertibutylamine, la n-pentylamine, la méthyl-2 butylamine, la méthyl-3 butylamine, la n-hexylamine, l'éthyl-2 hexylamine, l'aniline, la laurylamine, la cyclohexylamine, la cyclopentylamine, la benzylamine, la guanidine, l'acétamidine, l'ester éthylique de la glycine, l'éthanolamine, l'éthylènediamine, l'hexaméthylènediamine, la N-aminoéthylpyrrolidine, la pyrazoline, la lysine, la N-aminomorpholine, la N-aminopipéridine ;
- des amines secondaires telles que la dibutylamine, la dipropylamine, la méthylpropylamine, la méthylbutylamine, la méthylisobutylamine, la méthyltertibutylamine, la méthylbenzylamine, la ditertibutylamine, la méthyl-1 cyclopentylamine, la méthyl-1 cyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la morpholine, l'imidazole, la pyrrolidine, l'imidazolidine, la pipérazine, l'indole ;
- des amines tertiaires telles que la triéthylamine, la tributylamine, la pyridine, la tris(dioxa-3,6 heptyl)amine, le diaza-1,8 bicyclo(5,4,0)undécène-7.

On peut utiliser également des composés aminés comme l'hydrazine ou ses dérivés, notamment les dérivés obtenus par substitution d'un ou de deux atomes d'hydrogène par des radicaux alkyles, aryles, cycloaliphatiques ou hétérocycliques.

La quantité d'amine utilisée dans le procédé peut varier dans de très larges limites.

Habituellement elle représente en poids par rapport au poids du nitrophénol de 0,005 % à 10 %. Préférentiellement on mettra en oeuvre de 0,015 % à 5 % en poids d'amine par rapport au nitrophénol, afin d'avoir une efficacité suffisante, tout en n'ayant pas une quantité excessive d'amine.

Parmi les amines de formule générale (I), on préfère dans le cadre du présent procédé, les amines primaires ou secondaires de formule (II) :



dans laquelle :

- R_2 ou R_3 représente un atome d'hydrogène ;
- R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :
 - . un radical alkyle linéaire ayant 1 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical alkyle secondaire ayant 3 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical alkyle tertiaire ayant 4 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical cyclohexyle ou cyclopentyle ;
 - . un radical phényle ;
 - . un radical benzyle ou phénéthyle ;
- R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et avec un autre atome d'azote et/ou d'oxygène, un hétérocycle saturé ou comportant une ou plusieurs insaturations ;
- R_2 et/ou R_3 comportent une ou plusieurs fonctions amine, hydroxyle ou ester d'acide carboxylique.

A titre d'exemples d'amines primaires de formule générale (II), on peut citer la n-propylamine, l'isopropylamine, la n-butylamine, l'isobutylamine, la tertibutylamine, la n-pentylamine, la méthyl-2 pentylamine, la méthyl-3 pentylamine, l'éthyl-2 hexylamine, la laurylamine, la cyclohexylamine, la cyclopentylamine, la benzylamine, l'ester éthylique de la glycine et l'éthanolamine.

En ce qui concerne plus particulièrement les amines secondaires de formule générale (II), on préfère encore plus spécialement celles pour lesquelles au moins un des symboles R_2 et R_3 et de préférence les deux symboles R_2 et R_3 représentent :

- . un radical alkyle secondaire ayant de 3 à 10 atomes de carbone tel qu'isopropyle, butyle-2, pentyle-2, pentyle-3, hexyle-2, hexyle-3, heptyle-2, heptyle-3, heptyle-4, octyle-2, octyle-3, octyle-4, nonyle-2, nonyle-3, nonyle-4, nonyle-5, décyle-2, décyle-3, décyle-4 et décyle-5 ;
- . un radical cyclohexyle ou cyclopentyle ;

et celles pour lesquelles R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote un hétérocycle comportant éventuellement un autre atome d'azote ou un atome d'oxygène.

A titre d'exemples de telles amines secondaires, on peut citer la diisopropylamine, la diisobutylamine, la dicyclohexylamine, la morpholine, l'imidazole.

La catalyse par les amines de la chloration des nitrophénols permet une meilleure fixation du chlore sur la molécule de nitrophénol et plus particulièrement favorise la fixation du deuxième atome de chlore.

Alors que sans amine il est nécessaire d'avoir un important excès de chlore dès le stade de la première chloration, cet excès est beaucoup plus faible en présence d'amine.

La quantité de chlore utilisée dans le présent procédé dépend essentiellement du stade de chloration souhaité.

Si l'on désire arrêter la chloration au stade du monochloronitrophénol, il n'est pas nécessaire d'avoir un rapport molaire chlore introduit/nitrophénol chargé très supérieur à la stoechiométrie. Généralement ce rapport molaire sera compris entre 1 et 2.

Si l'on désire former du dichloronitrophénol, il est préférable d'avoir un rapport molaire chlore introduit/nitrophénol chargé compris entre 2 et 10 et plus particulièrement compris entre 3 et 6.

En pratique, le plus souvent, le chlore est introduit par barbotage dans le milieu réactionnel. La pression dans l'appareillage est donc sensiblement égale ou légèrement supérieure à la pression atmosphérique.

Le chlore peut être utilisé seul ou être dilué par un gaz inerte, tel que l'azote par exemple. La présence d'un gaz inerte permet, si nécessaire, d'augmenter le débit gazeux sans augmenter corrélativement la quantité de chlore introduite en un temps donné.

Le chlore gazeux utilisé dans le présent procédé peut également être formé in situ, à partir d'acide chlorhydrique, par addition d'un composé oxydant, tel que par exemple le peroxyde d'hydrogène.

Un autre avantage très intéressant de la chloration des nitrophénols en présence d'une amine consiste dans la modification de la régiosélectivité de la réaction.

En effet lorsque l'on chlore l'orthonitrophénol sans amine, on forme au premier stade de la chloration une importante majorité de chloro-4 nitro-2 phénol par rapport au chloro-2 nitro-6 phénol.

Lorsque l'on opère en présence d'une amine, le chloro-2 nitro-6 phénol devient majoritaire. On dispose donc ainsi d'un procédé sélectif d'obtention du chloro-2 nitro-6 phénol à partir de l'orthochlorophénol.

La température à laquelle est mis en oeuvre le procédé de l'invention est généralement inférieure ou égale à 200°C. La limite inférieure n'est pas critique. Elle est conditionnée par la nécessité d'avoir un mélange réactionnel liquide.

Les températures préférées seront comprises entre le point de fusion du nitrophénol engagé et 150°C.

Le procédé de l'invention peut être réalisé de manière continue ou discontinue.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

Dans un ballon en verre de 250 cm³ équipé d'une agitation mécanique, d'un tube plongeant pour l'injection de chlore, d'un réfrigérant ascendant et d'une gaine thermométrique, on charge :

- paranitrophénol : 34,78 g (0,250 mole)
- diisopropylamine : 0,34 g (1 % en poids par rapport au paranitrophénol).

On chauffe sous agitation à 120°C à l'aide d'un bain thermostaté, puis on envoie du chlore gazeux par le tube plongeant avec un débit de 5 l/h. On maintient la température à 120°C pendant toute la chloration.

Après 2 h 15 min de chloration, ce qui représente l'introduction de 0,5 mole de chlore, on dose par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) la composition du mélange réactionnel final.

On obtient les résultats suivants :

- Taux de transformation (TT) du paranitrophénol : 100 %
- Rendement (RT) en chloro-2 nitro-4 phénol : 76,3 %
- RT en dichloro-2,6 nitro-4 phénol : 23,7 %

ESSAI COMPARATIF A

On répète l'exemple 1 dans les mêmes conditions mais sans charger d'amine. On obtient les résultats suivants :

- Taux de transformation (TT) du paranitrophénol : 98,8 %
- Rendement (RT) en chloro-2 nitro-4 phénol : 86,2 %
- RT en dichloro-2,6 nitro-4 phénol : 13,8 %

EXEMPLE 2 et ESSAI COMPARATIF B

Dans l'appareillage décrit pour l'exemple 1, on charge :

- orthonitrophénol (ONP) : 34,78 g (0,250 mole)
- diisopropylamine : 0,34 g (1 % en poids par rapport à l'orthonitro-phénol).

On chauffe sous agitation à 75°C, puis on envoie le chlore gazeux avec un débit de 5 litres/heure.

On maintient la température à 75°C pendant toute la chloration.

Après 1 h 07 min de chloration, ce qui représente l'introduction de 0,25 mole de chlore, on effectue un prélèvement du mélange réactionnel que l'on dose par CLHP et par résonance magnétique nucléaire (RMN).

On poursuit la chloration. Après 2 h 15 min (ce qui représente l'introduction de 0,50 mole de chlore) on arrête l'essai et on dose le mélange final par CLHP et RMN.

On répète le même essai dans les mêmes conditions, mais sans amine.

Le tableau ci-après rassemble les résultats obtenus pour l'exemple 2 et l'essai B, à chacun des deux stades de la chloration.

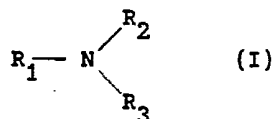
		EXEMPLE 2	ESSAI COMPARATIF B
PREMIER STADE DE CHLORATION	TT de l'orthonitrophénol	78 %	41 %
	RT en chloro-2 nitro-6 phénol	66 %	10 %
	RT en chloro-4 nitro-2 phénol	29 %	90 %
	Rapport $\frac{\text{dérivé ortho}}{\text{dérivé para}}$ (*)	2,3	0,11
	RT en dichloro-2,4 nitro-6 phénol	5 %	0 %
DEUXIEME STADE DE CHLORATION	TT de l'orthonitrophénol	100 %	88 %
	RT en chloro-2 nitro-6 phénol	49 %	14 %
	RT en chloro-4 nitro-2 phénol	21 %	84 %
	Rapport $\frac{\text{dérivé ortho}}{\text{dérivé para}}$ (*)	2,3	0,17
	RT en dichloro-2,4 nitro-6 phénol	30 %	2 %

(*) rapport molaire chloro-2 nitro-6 phénol (dérivé ortho)/chloro-4 nitro-2 phénol (dérivé para).

REVENDICATIONS

1°) Procédé de chloration par le chlore gazeux d'orthonitrophénol ou de paranitrophénol, caractérisé en ce que l'on opère à l'état fondu et en présence d'une quantité efficace d'une amine primaire, secondaire ou tertiaire.

2°) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amine utilisée est une amine de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :
 - . un radical alkyle linéaire ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkyle secondaire ayant 3 à 12 atomes de carbone ou un radical alkyle tertiaire ayant 4 à 12 atomes de carbone, ces radicaux alkyles pouvant comporter une ou deux fonctions éther -O- ou fonctions hydroxyle, amine, acide carboxylique, ester d'acide carboxylique, amide ou imine ;
 - . un radical phényle, un radical cyclohexyle, un radical cycloheptyle ou un radical cyclopentyle ;
 - . un radical phénylalkyle, cyclohexylalkyle, cycloheptylalkyle ou cyclopentylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 4 atomes de carbone ;
 - . un atome d'hydrogène ;
- R_1 peut représenter un groupement NH_2 ;
- R_2 et R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle, saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone ;
- R_2 et R_3 ou R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et avec un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, un

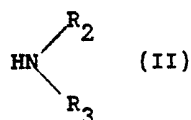
hétérocycle, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

- R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par un ou deux groupements méthyle ou éthyle ;

- R_2 et R_3 ou R_1 , R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et éventuellement avec un ou plusieurs atomes d'azote et/ou d'oxygène et/ou de soufre, un composé polycyclique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles ayant 1 à 4 atomes de carbone.

3°) Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la quantité d'amine utilisée représente en poids par rapport au poids du nitrophénol de 0,005 % à 10 % et de préférence de 0,015 % à 5 %.

4°) Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on utilise des amines primaires ou secondaires de formule (II) :

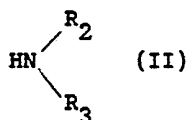


dans laquelle :

- R_2 ou R_3 représente un atome d'hydrogène ;
- R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :
 - . un radical alkyle linéaire ayant 1 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical alkyle secondaire ayant 3 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical alkyle tertiaire ayant 4 à 10 atomes de carbone ;
 - . un radical cyclohexyle ou cyclopentyle ;
 - . un radical phényle ;
 - . un radical benzyle ou phénéthyle ;
- R_2 et R_3 forment ensemble, avec l'atome d'azote et avec un autre atome d'azote et/ou d'oxygène, un hétérocycle saturé ou comportant une ou plusieurs insaturations ;

- R_2 et/ou R_3 comportent une ou plusieurs fonctions amine, hydroxyle ou ester d'acide carboxylique.

6°) Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise des amines secondaires de formule générale (II)



dans laquelle au moins un des symboles R_2 et R_3 et de préférence les deux symboles R_2 et R_3 représentent :

- . un radical alkyle secondaire ayant de 3 à 10 atomes de carbone tel qu'isopropyle, butyle-2, pentyle-2, pentyle-3, hexyle-2, hexyle-3, heptyle-2, heptyle-3, heptyle-4, octyle-2, octyle-3, octyle-4, nonyle-2, nonyle-3, nonyle-4, nonyle-5, décyle-2, décyle-3, décyle-4 et décyle-5 ;
- . un radical cyclohexyle ou cyclopentyle ;

ou des amines secondaires de formule générale (II) dans laquelle R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote un hétérocycle comportant éventuellement un autre atome d'azote ou un atome d'oxygène.

7°) Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise comme amine la diisopropylamine, la diisobutylamine, la dibutylamine, la dicyclohexylamine, la morpholine, l'imidazole.

8°) Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise comme amine la n-propylamine, l'isopropylamine, la n-butylamine, l'isobutylamine, la tertibutylamine, la n-pentylamine, la méthyl-2 butylamine, la méthyl-3 butylamine, la n-hexylamine, la méthyl-2 pentylamine, la méthyl-3 pentylamine, l'éthyl-2 hexylamine, la laurylamine, la cyclohexylamine, la cyclopentylamine, la benzylamine, l'ester éthylique de la glycine ou l'éthanolamine.

9°) Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'on opère à une température égale ou inférieure à 200°C et de préférence comprise entre le point de fusion des nitrophénols et 150°C.

10°) Procédé de préparation du chloro-2 nitro-6 phénol par chloration de l'orthochlorophénol selon l'une des revendications 1 à 9.