

(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
9 mars 2006 (09.03.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/024783 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 231/02 (2006.01) C07C 233/65 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002024

(22) Date de dépôt international : 3 août 2005 (03.08.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0408638 4 août 2004 (04.08.2004) FR

(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) : **LOPEZ,
Joseph** [FR/FR]; 12 rue Victor Lagrange, F-69007 LYON
(FR). **ROLLAND, Alice** [FR/FR]; 5, rue Jussieu, F-69002
LYON (FR).

(74) Mandataire : **COLOMBET, Alain**; Cabinet Lavoix, 62
rue de Bonnel, F-69448 LYON Cedex 03 (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

(54) Title: METHOD FOR ACYLATING NUCLEOPHILIC COMPOUNDS IN PARTICULAR ANILINES

(54) Titre : PROCEDE D'ACYLATION DE COMPOSES NUCLEOPHILES NOTAMMENT ANILINES

(57) Abstract: The invention concerns a method for acylating a nucleophilic compound by reacting said compound with 2-trifluoromethylbenzoyl fluoride or a derivative thereof comprising on the benzene ring at least another substituent non interfering with the acylation reaction. The nucleophilic compound is in particular a primary or secondary amine, an alcohol or a thiol. In accordance with a preferred embodiment, said nucleophilic compound is an aniline.

(57) Abrégé : Procédé d'acylation d'un composé nucléophile par réaction de ce composé avec le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle ou un dérivé de celui-ci comportant sur le noyau benzénique au moins un autre substituant n'interférant pas avec la réaction d'acylation. Le composé nucléophile est notamment une amine primaire ou secondaire, un alcool ou un thiol. Suivant un mode de réalisation préféré, ce composé nucléophile est une aniline.



WO 2006/024783 A1

PROCEDE D'ACYLATION DE COMPOSES NUCLEOPHILES NOTAMMENT
ANILINES

5 La présente invention a pour objet un procédé d'acylation de composés nucléophiles.

Il existe de nombreux composés importants utilisés dans les domaines agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les dérivés d'anilines, qui
10 résultent de l'acylation d'un composé nucléophile, e.g. aniline, par un réactif approprié comportant un ou plusieurs groupes attracteurs d'électrons.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé alternatif permettant l'acylation de composés nucléophiles.

15 Un autre objectif de l'invention est de proposer un tel procédé qui présente une certaine sélectivité.

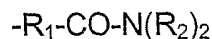
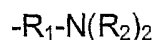
L'invention a donc pour objet un procédé d'acylation d'un composé nucléophile
20 par réaction de ce composé avec le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle ou un dérivé de celui-ci comportant sur le noyau benzénique au moins un autre substituant n'interférant pas avec la réaction d'acylation. Un tel substituant peut être choisi parmi : CF_3 , Cl et NO_2 , alkyl en C_1 - C_4 , alkoxy en C_1 - C_4 , halogène, de préférence Cl, CF_3 et NO_2 .

25 Les composés nucléophiles particulièrement visés sont les amines primaires ou secondaires, les alcools et les thiols. Suivant une modalité particulière, les composés nucléophiles sont des amines aromatiques, notamment anilines.

30 Ces composés nucléophiles comportent un groupe donneur d'électron, tandis que le groupe $-\text{CF}_3$ porté par le fluorure est attracteur d'électron. Dans la présente description, les expressions « aromatique » « donneur d'électron » et « attracteur d'électron » sont entendues selon la définition donnée par H.C. BROWN dans l'ouvrage de Jerry MARCH - Advanced Organic Chemistry, 4^{ème}
35 édition, John Wiley and Sons, 1992, chapitre 9, pp. 273 - 292.

Comme exemples de groupes électro-donneurs susceptibles d'être présents dans le composé nucléophile de départ, on peut citer notamment :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- un groupe alcényle linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe 2-oxy propionique,
- un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence un groupe cyclohexyle,
- un groupe benzyle,
- un groupe phényle,
- un groupe de formule :



dans lesdites formules,

- . R_1 représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, de préférence, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ;
- . les groupes R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, cycloalkyle, aryle, aralkyle.

On entend par « alkyle », une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant, sauf indication contraire, de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. Des exemples de groupes alkyle préférés sont notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle.

Par « alcényle » on entend un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence de 2 à 4 atomes de carbone, comprenant une double liaison, tel que vinyle ou allyle

Par « cycloalkyle », on entend un groupe hydrocarboné cyclique comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence de 5 ou 6 atomes de carbone, par exemple cyclohexyle.

- 5 Par « aryle », on entend un groupe mono- ou polycyclique aromatique, de préférence, mono- ou bicyclique comprenant de 6 à 20 atomes de carbone, de préférence, phényle ou naphthyle. Lorsque le groupe est polycyclique c'est-à-dire qu'il comprend plus d'un noyau cyclique, les noyaux cycliques peuvent être condensés deux à deux ou rattachés deux à deux par des liaisons σ .

10

Des exemples préférés de groupes (C₆-C₁₈)aryle sont notamment phényle, naphthyle.

- 15 Il peut s'agir également des groupes phényle substitués par des groupes alkyle, alkoxy ou des atomes d'hydrogène ou un groupe trifluorométhyle.

Par « arylalkyle », on entend un groupe hydrocarboné, linéaire ou ramifié porteur d'un cycle aromatique monocyclique et comprenant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, benzyle.

20

Suivant un aspect de l'invention, les composés nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, sont

Δ soit des composés de type amine primaire ou secondaire de formule (I)

R₃-NHR'₃,

- 25 avec R'₃ représentant l'hydrogène ou un deuxième groupe R₃, identique ou différent,

Δ soit des composés de type alcool ou thiol de formule (II) R₃-Z,

- 30 avec Z un groupe de type OM₁ ou SM₁ dans lequel M₁ représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin, et R₃ étant un groupe hydrocarboné ayant de préférence de 1 à 20 atomes de carbone.

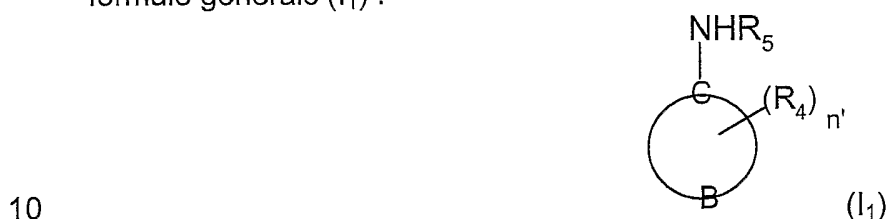
- 35 Les composés préférés répondent à la formule (I) ou (II) dans lesquelles R₃ représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités.

- Suivant un premier aspect, R_3 représente un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone. L'invention n'exclut pas la
- 5 présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non, ou une triple liaison. La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome, un groupe fonctionnel ou porteuse d'un ou plusieurs substituants.
- 10 Suivant un deuxième aspect, R_3 représente un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre, d'oxygène ou de phosphore ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique
- 15 aromatique, monocyclique, de préférence, phényle, pyridyle, furyle, pyrannyle, thiofényle, thiényle, phospholyle, pyrazolyle, imidazolyle, pyrrolyle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphtyle.
- Dès lors que R_3 comprend un cycle, celui-ci peut être également substitué. La
- 20 nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il n'interfère pas avec la réaction principale. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2.
- L'invention vise également le cas où R_3 comprend un enchaînement de groupes
- 25 aliphatiques et/ou cycliques, carbocycliques et/ou hétérocycliques.
- Un groupe aliphatique acyclique peut être relié à un cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc.
- 30 On vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.
- 35 L'invention envisage également un enchaînement de groupes carbocycliques et/ou hétérocycliques et plus particulièrement un enchaînement de groupes phényle séparés par un lien valentiel ou un atome ou groupe fonctionnel tel que :

oxygène, soufre, sulfo, sulfonyle, carbonyle, carbonyloxy, imino, carbonylimino, hydrazo, alkylène(C₁-C₁₀, de préférence en C₁)-diimino.

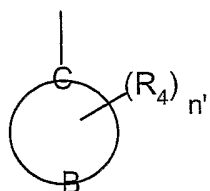
Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Les composés préférés de formule (I) répondent plus particulièrement à la formule générale (I₁) :



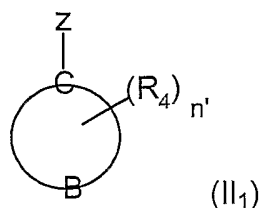
dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- 15 - R₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5, de préférence 1, 2 ou 3,
- R₅ représente un groupe R₃ tel que défini ci-dessus y compris un groupe



20 B, R₄ et n' ayant les significations indiquées supra.

Les composés préférés de formule (II) répondent plus particulièrement à la formule générale (II₁) :



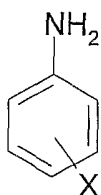
25 dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- R₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- 5 - Z représente un groupe de type OM₁ ou SM₁ tel que décrit supra,
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5, de préférence 1, 2 ou 3,.

Les substituants R₄ sont avantageusement en position ortho ou para.

- 10 Comme exemples de substituants R₄ dans les formules (I₁) et (II₁), on peut citer :
- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C₁ à C₁₂, linéaire ou ramifié, de préférence de C₁ à C₈, par exemple en C₁ à C₆ ou en C₁ à C₄, tel que par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, isopentyle, néopentyle, n-hexyle, isohexyle,
 - 15 . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C₂ à C₆, de préférence, de C₂ à C₄, tel que vinyle, allyle,
 - . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C₁ à C₆, de préférence de C₁ à C₄ tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy,
 - 20 isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
 - . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
 - . un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol (ces deux groupes sont de préférence protégés par exemple sous forme ester ou thioester),
 - 25 carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.

30 Suivant un aspect préféré de l'invention, le composé nucléophile est une aniline de formule (II) :



formule dans laquelle X signifie que le noyau phényle peut comprendre un ou plusieurs substituants, notamment 1 ou 2, de préférence 1. Le ou les substituants, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupements R_4 , par exemple OCH_3 , alkyl en C_1-C_8 , par exemple en C_1-C_6 , alkoxy en C_1-C_4 ,
5 halogène, de préférence Cl, CF_3 et NO_2 .

A titre d'exemple non limitatif, on peut citer l'aniline ou phénylamine $C_6H_5-NH_2$, la p-chloroaniline, la p-anisidine et la o-anisidine.

- 10 Un objet particulier de l'invention est donc un procédé d'acylation d'une aniline par réaction avec le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyl ou un dérivé de celui-ci tel que défini supra.

Comme composés porteurs de fonctions alcool ou thiol, on peut citer à titre
15 d'exemple :

- l'hydroquinone, la pyrocatechine, la résorcine, les alkylphénols, les alkylthiophénols, les alkoxyphénols, l'aldéhyde salicylique, le p-hydroxybenzaldéhyde, le salicylate de méthyle, l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, les chlorophénols, les nitrophénols, le p-acétamidophénol,
20
- les dialkylphénols, la vanilline, l'isovanilline, l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde, l'hydroxy-2 propionamido-5 benzaldéhyde, l'allyloxy-4 benzaldéhyde, les dichlorophénols, la méthylhydroquinone, la chlorohydroquinone,
25
- la bromo-4 vanilline, l'hydroxy-4 vanilline, les trialkylphénols, le trinitro-2,4,6 phénol, le dichloro-2,6 nitro-4 phénol, les trichlorophénols, les dichlorohydroquinones, le diméthoxy-3,5 hydroxy-4 benzaldéhyde,
- les dihydroxynaphtalène, le méthoxy-4 naphthol-1, le bromo-6 naphthol-2,
- le phénoxy-2 phénol, le phénoxy-3 phénol, la phénylhydroquinone, le
30 dihydroxy-4,4' biphenyl, l'isopropylidène diphénol-4,4' (bis phénol-A), le bis(hydroxy-4 phényl)méthane, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfone, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfoxyde, le tétrabromo bis-phénol A.

Suivant une caractéristique de l'invention, la réaction d'acylation est conduite en
35 présence d'une base dont la fonction est de piéger le groupe partant HF.

Parmi les bases utilisables, on peut citer entre autres, les bases minérales telles que les carbonates, hydrogénocarbonates, phosphates ou hydroxydes de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium.

5

On peut également faire appel aux hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydruire de sodium ou aux alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium, et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertibutylate de sodium.

10

Conviennent également les amines tertiaires et l'on peut citer plus particulièrement la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la pyridine, la

15 diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpipéridine, la N-méthylpyrrolidine, la 1,2-diméthylpyrrolidine.

20

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du fluorure varie préférentiellement entre 1 et 4, de préférence entre 1 et 2.

Suivant une autre caractéristique de l'invention, le procédé emploie un solvant approprié. A ce titre, on peut citer :

25

- les hydrocarbures aliphatiques et plus particulièrement les paraffines tels que notamment, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les

30 triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso[®],

35

- les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, et l'on peut mentionner : les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le trichlorométhane, le tétrachloroéthylène ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-

- dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène ou des mélanges de différents chlorobenzènes,
- 5 - les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, le déiéthyléther, le méthyl-tert-butyléther, l'oxyde de dipentyle, l'oxyde de diisopentyle, le diméthyléther de l'éthylèneglycol (ou 1,2-diméthoxyéthane), le diméthyléther du diéthylèneglycol (ou 1,5-diméthoxy-3-oxapentane) ou les éthers cycliques, par exemple, le dioxane, le tétrahydrofurane,
- 10 - les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le benzonitrile, le cyanure de benzyle,
- les carboxamides linéaires ou cycliques comme le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC), le *N,N*-diéthylacétamide, le diméthylformamide (DMF), le
- 15 diéthylformamide,
- la *N*-méthylpyrrolidone.

Les quantités respectives du fluorure et du composé nucléophile ne sont pas critiques. Typiquement, on utilise des quantités stoechiométriques ou quasi-

20 stoechiométriques.

La réaction peut être conduite à une température allant de 0 à 120 °C, de préférence de 20 °C à 100 °C et plus préférentiellement de 20 °C à 80 °C.

25 La pression n'est pas un paramètre critique et l'on travaille en général à pression atmosphérique.

Suivant une caractéristique de l'invention, la réaction est conduite sous une atmosphère inerte, de préférence atmosphère d'azote.

30 La durée de réaction peut varier dans de larges proportions et peut dépendre de la quantité de composés nucléophiles présente, la réaction se déroulant plus rapidement pour une quantité de composés nucléophiles plus importante.

Suivant une caractéristique de l'invention, on procède à l'agitation du milieu au cours de la réaction.

- 5 Il est possible d'influer sur la sélectivité (notamment régiosélectivité ou chimiosélectivité) de la réaction en ajustant certains paramètres tels que la température de réaction et la concentration du milieu en réactifs. On augmente la sélectivité en travaillant dans les gammes de température les plus basses, par exemple entre 0 et 40 °C, notamment à la température ambiante, et/ou en
10 opérant en milieu dilué.

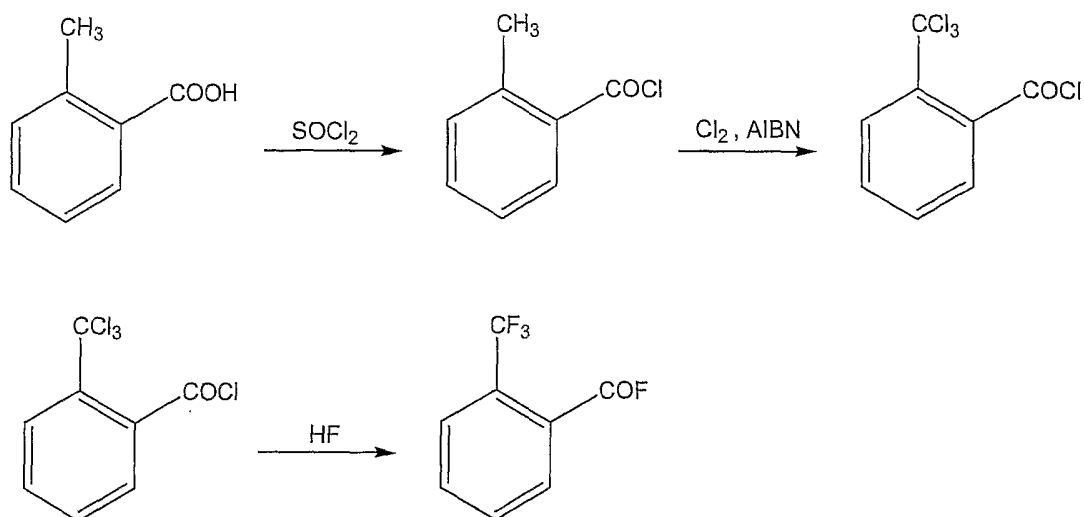
Les réactifs peuvent être introduits dans un ordre quelconque.

- En fin de réaction, on peut éliminer les sels formés par lavage à l'eau et
15 récupérer le produit d'une manière classique, notamment par extraction à l'aide d'un solvant organique par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré (dichlorméthane, chloroforme) ou aromatique chloré (monochlorobenzène).

- On peut séparer les phases aqueuse et organique et obtenir le produit après
20 évaporation du solvant.

- La réaction est conduite dans un appareillage de préférence en un matériau résistant au fluor ou revêtu d'un matériau résistant au fluor : e.g. Teflon® ou inox de préférence Hastelloy®.
25

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

1. Obtention du fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle :

5

1.1 Essai type pour l'étape 1 : Chloruration de l'acide 2-méthylbenzoïque (acide o-toluique).

Après avoir purgé le réacteur en verre avec de l'azote, 410 g d'acide 2-méthylbenzoïque à 98% (masse) sont additionnés.

Le réacteur est chauffé à 120°C et mis sous agitation. Lorsque l'acide est totalement fondu, 1,1 équivalent de chlorure de thionyle à 99,5% (masse) sont additionnés à l'aide d'un pousse-seringue, la température du milieu réactionnel étant maintenue à 120°C . Après 2h d'addition, le mélange est laissé au reflux à 120°C pendant 1h30.

Une analyse du milieu réactionnel par chromatographie en phase gazeuse permet de vérifier que le taux de conversion de l'acide 2-méthylbenzoïque est complet.

Ensuite, le milieu réactionnel est distillé, tout d'abord à 90°C sous 50 mmHg pour éliminer le SOCl_2 résiduel, puis sous 20 mmHg avec une température de tête de colonne de $86-87^\circ\text{C}$.

25

Les performances de cette étape sont excellentes : TT de l'acide o-toluique = 100%, sélectivité en chlorure de o-toluyle = 96%.

1.2. Essai type pour l'étape 2 : Chloration du chlorure de o-toluyle.

5

138 g de chlorure de o-toluyle à 98% molaire sont chargés à température ambiante dans un réacteur en verre. Le milieu réactionnel est porté à 115°C sous un léger courant d'azote. Lorsque cette température est atteinte, une solution de AIBN (azobisisobutyronitrile) à 4% massique dans du chlorobenzène est additionnée avec un débit de 5,5 g/h. Après 5 min d'addition de l'initiateur radicalaire, le balayage à l'azote est arrêté et l'alimentation en chlore débute avec un débit de 20g/h. Le rapport molaire AIBN/Cl₂ est de 0,55%.

Après 86 h de chloration, le milieu réactionnel est distillé pour éliminer le chlorobenzène (90°C sous 40 mm Hg). Le milieu réactionnel contient alors un mélange de chlorure de 2-monochlorométhylbenzoyle, de chlorure de 2-dichlorométhylbenzoyle et de chlorure de 2-trichlorométhylbenzoyle.

TT du chlorure de o-toluyle = 100%, sélectivité en chlorure de 2-trichlorométhylbenzoyle = 42% (% aires, approximatif)

1.3. Essai type pour l'étape 3 : Fluoration du chlorure de trichlorométhyl benzoyle.

La masse réactionnelle obtenue au cours de l'étape 2 est chargée dans le réacteur de fluoration en Hastelloy, puis chauffée à 105°C. Une première charge de 10,2 équivalents d'HF par rapport aux produits chlorés est additionnée dans le milieu, en 2h50 sous 12 bars à 105°C. Après 1h de finition à 105°C sous 12 bars, une deuxième charge d'HF (1,2 équivalent) est ajoutée en 15 min, suivie de 2h30 de finition à 105°C sous 12 bars.

Le milieu réactionnel est ensuite dégazé à 70°C par balayage à l'azote pendant 17h pour éliminer l'excès d'HF.

La masse réactionnelle est alors soutirée et le réacteur lavé avec du fluorobenzène. Les phases de lavages sont ajoutées au milieu réactionnel, du

NaF est additionné et un précipité se forme. Après filtration le gâteau est lavé avec du fluorobenzène.

5 Afin d'isoler le fluorure de trifluorométhyl benzoyle, le milieu réactionnel est distillé, tout d'abord à 45°C sous 50 mmHg, puis sous 20 mmHg à 65°C en tête de colonne.

TT = 100%, sélectivité en fluorure de trifluorométhyl benzoyle = 96% (% aires).

2. Réactivité du fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle

10

2.1. Mode opératoire général suivi :

15 Tous les essais ont été réalisés en tubes Schott fermés de 30 mL agités par barreau aimanté. Les chlorures et fluorures d'acyle ont été chargés dans les tubes Schott en boîte à gants pour éviter l'hydrolyse de ces produits. Le solvant (toluène), l'aniline (ou aniline substituée), et éventuellement une base supplémentaire, sont ajoutés à la seringue au travers d'un septum.

20 En fin d'essai, le milieu réactionnel est analysé par CPG. Dans les cas où un précipité est formé, le milieu est repris par du dichlorométhane puis est ensuite lavé par une solution aqueuse basique pour éliminer les sels. La phase organique est ensuite concentrée pour être analysée.

25 Les produits formés ont été identifiés par GC-MS et quantifiés par RMN.

Réactifs utilisés :

Toluène avec 40 ppm d'eau

Triéthylamine à 99 %

Aniline distillée

30 Fluorure de benzoyle, chlorure de benzoyle, fluorure de 2-trifluorométhyl benzoyle et chlorure de 2-trifluorométhyl benzoyle stockés et chargés dans les tubes schott en boîte à gants

2.2. Réactivité du fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle

35

Le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle obtenu selon le mode opératoire décrit supra a été engagé dans des essais réalisés à 20°C en présence de triéthylamine. Après 1 nuit dans ces conditions, la conversion est complète pour les essais mettant en œuvre l'aniline ou la p-methoxyaniline.

5

Réactif 1	Réactif 2	Réactif 3	Solvant	durée de réaction	température de réaction	TT / réactif 1
2-trifluorométhyl fluorure de benzoyle 2,15 mmol	Aniline 1,54 éq	Triéthylamine 1,62 éq	Toluène 50,43 éq	16h	23°C	99
2-trifluorométhyl fluorure de benzoyle 2,23 mmol	Chloroaniline 1,08 éq	Triéthylamine 1,43 éq	Toluène 48,77 éq	16h / 1h	23°C / 50°C	93
2-trifluorométhyl fluorure de benzoyle 2,16 mmol	p-Anisidine 1,15 éq	Triéthylamine 1,49 éq	Toluène 48,88 éq	16h	23°C	100
2-trifluorométhyl fluorure de benzoyle 2,76 mmol	o-Anisidine 1,26 éq	Triéthylamine 1,39 éq	Toluène 40,39 éq	2h / 1h	23°C / 50°C	63 / 80
2-trifluorométhyl fluorure de benzoyle 2,70 mmol	Aniline 1,23 éq	Triéthylamine 1,25 éq	Toluène 40,14 éq	2h / 1h	23°C / 50°C	70 / 81

Une faible hydrolyse du fluorure en acide est mise en évidence, elle représente moins de 8% après 20h dans le tube.

10

Ces essais montrent que le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle peut réagir avec des anilines pour donner les amides correspondants de façon quantitative.

15

Il doit être bien compris que l'invention définie par les revendications annexées n'est pas limitée aux modes de réalisation particuliers indiqués dans la description ci-dessus, mais en englobe les variantes qui ne sortent ni du cadre ni de l'esprit de la présente invention.

REVENDICATIONS

- 5 1 – Procédé d'acylation d'un composé nucléophile par réaction de ce composé avec le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle ou un dérivé de celui-ci comportant sur le noyau benzénique au moins un autre substituant n'interférant pas avec la réaction d'acylation.
- 10 2 – Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé nucléophile est une amine primaire ou secondaire, un alcool ou un thiol.
- 3 – Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le composé nucléophile comporte un groupe électro-donneur choisi parmi :
- 15 - un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- un groupe alcényle linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle,
- 20 allyle,
- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe 2-oxy propionique,
- un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence
- 25 un groupe cyclohexyle,
- un groupe benzyle,
- un groupe phényle,
- un groupe de formule :
- 30 $-R_1-OCOR_2$
 $-R_1-N(R_2)_2$
 $-R_1-CO-N(R_2)_2$
- dans lesdites formules,
- . R_1 représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6
- 35 atomes de carbone tel que, de préférence, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ;

. les groupes R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, cycloalkyle, aryle, aralkyle.

- 5 4 – Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé nucléophile est un composé de type amine primaire ou secondaire de formule (I)



avec R'_3 représentant l'hydrogène ou un deuxième groupe R_3 , identique ou différent,

- 10 R_3 étant un groupe hydrocarboné ayant de préférence de 1 à 20 atomes de carbone.

5 – Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé nucléophile est un composé de type alcool ou thiol de formule (II) R_3-Z ,

- 15 avec Z représentant un groupe de type OM_1 ou SM_1 dans lequel M_1 représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin,

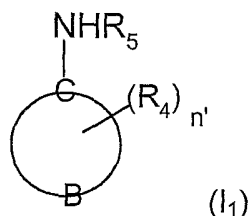
R_3 étant un groupe hydrocarboné ayant de préférence de 1 à 20 atomes de carbone.

20

6 – Procédé selon la revendication 4 ou 5, dans lequel R_3 représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique

25 ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités.

7 – Procédé selon la revendication 6, dans lequel le composé nucléophile répond à la formule générale (I_1) :

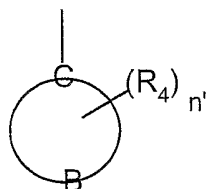


30 dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- R_4 représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,

17

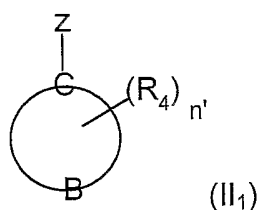
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5, de préférence 1, 2 ou 3,
- R_5 représente un groupe R_3 y compris un groupe



5

B, R_4 et n' ayant les significations indiquées supra.

- 8 – Procédé selon la revendication 6, dans lequel le composé nucléophile
10 répond à la formule générale (II₁) :



dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique
15 ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- R_4 représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- Z représente un groupe de type OM₁ ou SM₁ tel que décrit supra,
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5, de préférence 1, 2 ou 3.

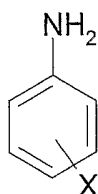
20

- 9 – Procédé selon la revendication 7 ou 8, dans lequel R_4 est choisi parmi :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C₁ à C₁₂, linéaire ou ramifié, de
préférence de C₁ à C₈, tel que par exemple méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, isopentyle,
25 néopentyle, n-hexyle, isohexyle, néohexyle,
- un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C₂ à C₆, de
préférence, de C₂ à C₄, tel que vinyle, allyle,
- un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C₁ à C₆, de
préférence de C₁ à C₄ tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy,
30 isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe
allyloxy ou un groupe phénoxy,

- 5 . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
 . un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.

10 – Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé nucléophile est une aniline de formule (II) :



10

formule dans laquelle X signifie que le noyau phényle peut comprendre un ou plusieurs substituants, notamment 1 ou 2, de préférence 1.

- 15 11 – Procédé selon la revendication 10, dans lequel le composé nucléophile est l'aniline ou phénylamine C₆H₅-NH₂, la p-chloroaniline, la p-anisidine ou la o-anisidine.

- 20 12 – Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la réaction d'acylation est conduite en présence d'une base dont la fonction est de piéger le groupe partant HF, de préférence une base minérale, un hydruure de métal alcalin, ou une amine tertiaire.

- 25 13 – Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le procédé emploie un solvant choisi parmi :

- 30 - les hydrocarbures aliphatiques et plus particulièrement les paraffines tels que notamment, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso[®],

- 5 - les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, et l'on peut mentionner : les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le trichlorométhane, le tétrachloroéthylène ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène ou des mélanges de différents chlorobenzènes,
- 10 - les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, le déiéthyléter, le méthyl-tert-butyléter, l'oxyde de dipentyle, l'oxyde de diisopentyle, le diméthyléter de l'éthylèneglycol (ou 1,2-diméthoxyéthane), le diméthyléter du diéthylèneglycol (ou 1,5-diméthoxy-3-oxapentane) ou les éthers cycliques, par exemple, le dioxane, le tétrahydrofurane,
- 15 - les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le benzonitrile, le cyanure de benzyle,
- 20 - les carboxamides linéaires ou cycliques comme le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC), le *N,N*-diéthylacétamide, le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide,
- la *N*-méthylpyrrolidone.

14 – Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans
25 lequel la réaction est conduite à une température allant de 0 à 120 °C, de préférence de 20 °C à 100 °C et plus préférentiellement de 20 °C à 80 °C.

15 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel on emploie le fluorure de 2-trifluorométhylbenzoyle comme réactif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/02 C07C233/65

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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	US 3 969 510 A (HANS OSIEKA ET AL.) 13 July 1976 (1976-07-13) column 1, line 58 - column 2, line 16; example 3	1
A	EP 0 282 266 A (NIHON NOHYAKU CO., LTD) 14 September 1988 (1988-09-14) examples 2-4, 6, 12, 13	1
A	HOSSEIN RAZAVI ET AL.: "Benzoxazoles as Transthyretin Amyloid Fibril Inhibitors: Synthesis, evaluation, and Mechanism of Action" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 42, 2003, pages 2758-2761, XP002322019 DEVERLAG CHEMIE. WEINHEIM. page 2759, schéma 1	1
-/--		

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2005

Date of mailing of the international search report

14/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002024

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 446 078 A (DESB0IS ET AL) 1 May 1984 (1984-05-01) example 9 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/002024

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3969510	A	13-07-1976	NONE	
EP 0282266	A	14-09-1988	DE 3874375 D1	15-10-1992
			DE 3874375 T2	25-02-1993
			JP 1006238 A	10-01-1989
			JP 2119187 C	06-12-1996
			JP 8019009 B	28-02-1996
			KR 9411904 B1	27-12-1994
			US 5142057 A	25-08-1992
US 4446078	A	01-05-1984	BR 8203842 A	10-01-1984
			CA 1184938 A1	02-04-1985
			DE 3263737 D1	27-06-1985
			EP 0085265 A1	10-08-1983
			FR 2519975 A1	22-07-1983
			JP 1397983 C	07-09-1987
			JP 58124732 A	25-07-1983
			JP 62001937 B	16-01-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/002024

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

C07C231/02 C07C233/65

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 réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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	US 3 969 510 A (HANS OSIEKA ET AL.) 13 juillet 1976 (1976-07-13) colonne 1, ligne 58 - colonne 2, ligne 16; exemple 3 -----	1
A	EP 0 282 266 A (NIHON NOHYAKU CO., LTD) 14 septembre 1988 (1988-09-14) exemples 2-4, 6, 12, 13 -----	1
A	HOSSEIN RAZAVI ET AL.: "Benzoxazoles as Transthyretin Amyloid Fibril Inhibitors: Synthesis, evaluation, and Mechanism of Action" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 42, 2003, pages 2758-2761, XP002322019 DEVERLAG CHEMIE. WEINHEIM. page 2759, schéma 1, figure 1 ----- -/--	1

☒ 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

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 décembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/12/2005

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5318 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zervas, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/002024

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	US 4 446 078 A (DESBOIS ET AL) 1 mai 1984 (1984-05-01) exemple 9 -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/002024

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3969510	A	13-07-1976	AUCUN	
EP 0282266	A	14-09-1988	DE 3874375 D1	15-10-1992
			DE 3874375 T2	25-02-1993
			JP 1006238 A	10-01-1989
			JP 2119187 C	06-12-1996
			JP 8019009 B	28-02-1996
			KR 9411904 B1	27-12-1994
			US 5142057 A	25-08-1992
US 4446078	A	01-05-1984	BR 8203842 A	10-01-1984
			CA 1184938 A1	02-04-1985
			DE 3263737 D1	27-06-1985
			EP 0085265 A1	10-08-1983
			FR 2519975 A1	22-07-1983
			JP 1397983 C	07-09-1987
			JP 58124732 A	25-07-1983
			JP 62001937 B	16-01-1987