

(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
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/38291 A2

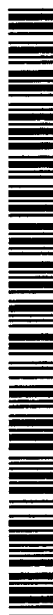
- (51) Classification internationale des brevets⁷:
C07C 211/45, 209/68
- (21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03289
- (22) Date de dépôt international:
24 novembre 2000 (24.11.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:
99/14912 26 novembre 1999 (26.11.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): RHO-
DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408
Courbevoie Cedex (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement):
SCHLAMA, Thierry [FR/FR]; 20, chemin de Parsonge,
F-69570 Dardilly (FR). BIGOURAUX, Jean-Christophe
[FR/FR]; La Rivoire, F-42800 Dargoire (FR).
- (74) Mandataire: DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude; Rho-
dia Services, Direction de la Propriété Industrielle, 25, quai
Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée:
— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
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 PREPARING A POLYAROMATIC COMPOUND

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE POLYAROMATIQUE

(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing a polyaromatic compound comprising a chain of two aromatic cycles and bearing at least an amino group on one of the aromatic cycles. The inventive method is characterised in that it consists in reacting an aromatic compound bearing at least an amino group and a leaving group and an arylboronic acid, in an aqueous medium and in the presence of a palladium-based catalyst.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé polyaromatique comprenant un enchaînement de deux cycles aromatiques et porteur d'au moins un groupe amino sur l'un des cycles aromatiques. Le procédé selon l'invention est caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino et d'un groupe partant et un acide arylboronique, en milieu aqueux et en présence d'un catalyseur au palladium.



WO 01/38291 A2

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE POLYAROMATIQUE.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un
5 composé polyaromatique comprenant un enchaînement de deux cycles
aromatiques et porteur d'au moins un groupe amino sur l'un des cycles
aromatiques.

L'invention vise en particulier un composé de type biphényle dont l'un
10 des cycles benzéniques porte un groupe amino.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend "par composé
aromatique polycyclique porteur d'un groupe amino", un composé résultant de
l'enchaînement de deux cycles aromatiques et dont un des atomes d'hydrogène
de l'un des cycles aromatiques est remplacé par un groupe NH₂.

15 Par "composé aromatique", on entend la notion classique d'aromaticité
telle que définie dans la littérature, notamment par Jerry MARCH, Advanced
Organic Chemistry, 4^{ème} édition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 40 et
suivantes.

D'une manière simplifiée, on désignera par l'expression "aryle" tous les
20 composés aromatiques que ce soient des composés aromatiques
carbocycliques ou des composés aromatiques hétérocycliques.

Des structures de type biphényle se rencontrent dans de nombreuses
molécules utilisées dans le domaine pharmaceutique. En particulier, on
25 recherche un procédé de préparation de composés de type N-(biaryl)-amine,
en particulier N-(biphényl)-amine.

Il est connu selon Michael Hird et al (Synlett 1999, N°4, 438-440) de
préparer de tels composés selon une réaction de couplage entre un acide
arylboronique et une halogénoaniline, en présence d'un catalyseur au
30 palladium complexé par une triphénylphosphine, du carbonate de sodium, de
diméthoxyéthane et d'eau. Il est mentionné dans la publication que la réaction
de couplage s'accompagne par une très importante désamination du réactif et
du produit formé.

Il a été préconisé par A. D. Hamilton et al [Journal of Medicinal Chemistry
35 1996, 39, p. 217-223] d'effectuer le couplage d'un acide 3-
méthylphénylarylboronique avec un 4-bromonitrobenzène conduisant ainsi à
un nitrobiphényle. Il est ensuite nécessaire d'effectuer la réduction du groupe
nitro en groupe amino par l'hydrogène, en présence de palladium sur charbon.

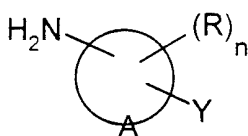
Il a été également proposé [D. Badone et al, J. Org. Chem 1997, 62, 7170-7173] de coupler l'acide arylboronique avec une halogénoaniline, dont le groupe amino est protégé par un groupe acétyle. Après la réaction de couplage, la libération du groupe amino implique une étape supplémentaire de traitement acide.

Il était donc souhaitable de disposer d'un procédé permettant d'effectuer un couplage direct entre une arylamine et un acide arylboronique.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention, un procédé de préparation d'un composé aromatique polycyclique comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques et porteur d'au moins un groupe amino sur l'un des cycles aromatiques caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino et d'un groupe partant et un acide arylboronique et/ou ses dérivés, en milieu aqueux et en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur au palladium.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino et d'un groupe partant et un acide arylboronique : la réaction ayant lieu en milieu aqueux et en présence d'un catalyseur au palladium pour donner un biphényle porteur d'un groupe amino. Ce dernier est obtenu sans désamination ce qui est tout à fait surprenant par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

Plus précisément, le composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino et d'un groupe partant désigné par la suite "composé aminoaromatique" répond à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂-R, dans lequel R est un groupe hydrocarboné,
- n représente le nombre de substituants sur un cycle.

5 Dans la formule du groupe ester sulfonique, R est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque, ayant de 1 à 20 atomes de carbone. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de
10 carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R représentant un groupe trifluorométhyle.

15 Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome ou de chlore.

L'invention s'applique notamment aux composés aminoaromatiques répondant à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- 20 un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

On précisera, sans pour autant limiter la portée de l'invention, que le reste A éventuellement substitué représente, le reste :

25 1° - d'un composé carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé carbocyclique polycyclique", on entend :

- . un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,
 - . un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.
- 30

2° - d'un composé hétérocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé hétérocyclique polycyclique", on définit :

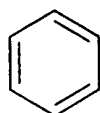
- . un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,
- 35

un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

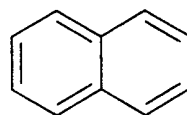
Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un

5 des cycles suivants :

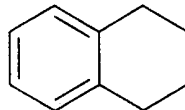
- un carbocycle aromatique :



- un bicycle aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques :

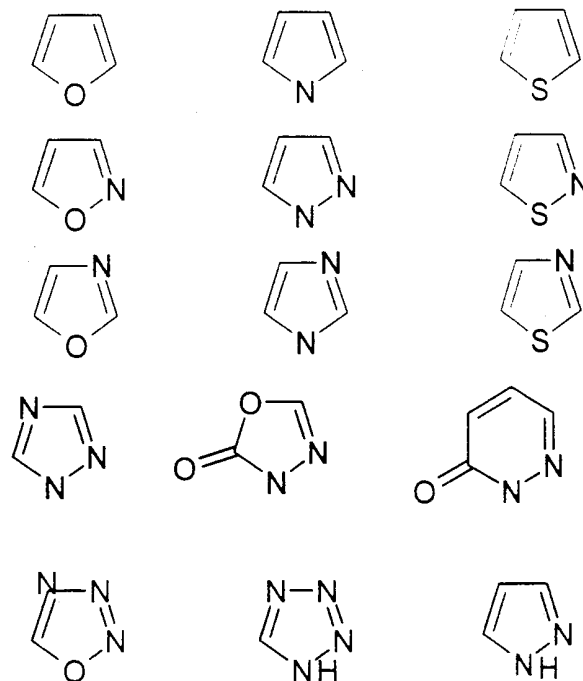


10 - un bicycle partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un deux est aromatique :



- un hétérocycle aromatique :

15

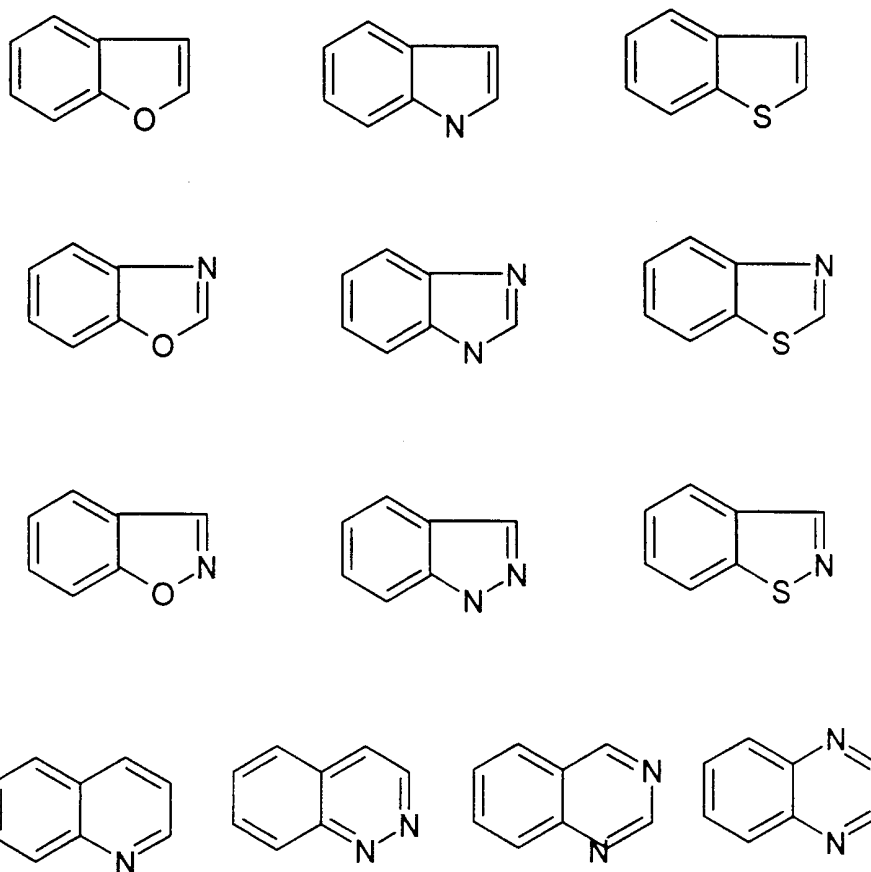


5



- un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique :

5



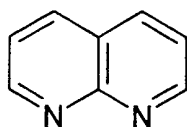
10

- un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle :

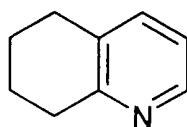


6

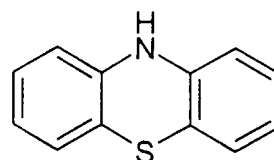
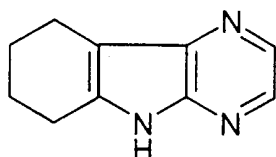
- un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques :



5 - un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique :



- un tricyclic comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique :



10 Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un composé aminoaromatique de formule (I) dans laquelle A représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

Le composé aromatique de formule (I) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants. La nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il
15 n'interfère pas avec la réaction.

Le nombre de substituants présents sur un cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un
20 cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants sur un noyau aromatique.

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

25 Le ou les groupes R, identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

- . 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,
- 5 . un groupe alcényle ou alcynyle, 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 alkényloxy, de préférence,
- 10 un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe de formule :
- 15 -R₁-OH
- R₁-SH
- R₁-COOR₂
- R₁-CO-R₂
- R₁-CHO
- R₁-N=C=O
- 20 -R₁-N=C=S
- R₁-NO₂
- R₁-CN
- R₁-N(R₂)₂
- R₁-CO-N(R₂)₂
- 25 -R₁-SO₃M
- R₁-SO₂M
- R₁-X
- R₁-CF₃
- 30 dans lesdites formules, R₁ 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, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un
- 35 atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R₂ ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome ou de fluor.

La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés aminoaromatiques répondant à la formule (I) dans laquelle le ou les groupes R représentent :

- 5 . 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,
- 10 . 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 alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe de formule :

- 15 -R₁-OH
- R₁-N-(R₂)₂
- R₁-SO₃M

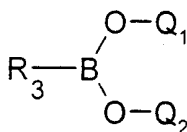
20 dans lesdites formules, R₁ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène ou un atome de sodium.

25 Plus préférentiellement, R représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus particulièrement un groupe méthyle.

Dans la formule (I), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

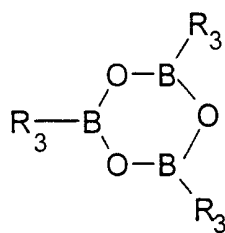
30 Comme exemples de composés répondant à la formule (I), on peut citer notamment la 4-bromoaniline, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-amino-3-bromonaphtalène, le 2-chloro-3-aminopyridine.

Selon l'invention, le composé aminoaromatique de formule (I) réagit avec l'acide arylboronique qui répond à la formule :



dans laquelle :

- 5
- R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20
 - 10 atomes de carbone ou un groupe R₃,
 - ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par un groupe alkylène ou alkylènedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par -O-B-O- pour former un groupe boroxine répondant à la formule (III) dans lequel R₃ a la
 - 10 signification donnée précédemment :



(III)

15 Plus précisément, l'acide arylboronique répond à la formule (II) ou (III) dans lesquelles le groupe R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique. Ainsi, R₃ peut prendre les significations données précédemment pour A. Toutefois, R₃ représente plus particulièrement un groupe carbocyclique tel qu'un groupe phényle, naphthyle ou un groupe hétérocyclique tel qu'un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle ou thiényle.

20 Le cycle aromatique peut être également substitué. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2. On peut se référer à la définition de R pour des exemples de substituants.

25 Les substituants préférés sont les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe cyano, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

30 En ce qui concerne Q₁, Q₂, identiques ou différents, ils représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique acyclique, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, saturé ou comprenant une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée.

Q_1 , Q_2 représentent préférentiellement un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 ou un groupe alcényle ayant de 2 à 10 atomes de carbone, de préférence, un groupe vinyle ou 1-méthylvinyle,

Q_1 , Q_2 peuvent prendre les significations données pour R_3 et en particulier tout cycle peut également porter un substituant tel que décrit précédemment.

R_3 représente préférentiellement un groupe phényle.

On ne sortira pas du cadre de la présente invention à faire appel aux dérivés des acides arylboroniques tels que les anhydrides et les esters et plus particulièrement les esters d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Comme exemples d'acides arylboroniques, on peut citer notamment : l'acide benzèneboronique, l'acide 2-thiophèneboronique, l'acide 3-thiophèneboronique, l'acide 4-méthylbenzèneboronique, l'acide 3-méthylthiophène-2-boronique, l'acide 3-aminobenzèneboronique, l'acide hémisulfate 3-aminobenzèneboronique, l'acide 3-fluorobenzèneboronique, l'acide 4-fluorobenzèneboronique, l'acide 2-formylbenzèneboronique, l'acide 3-formylbenzèneboronique, l'acide 4-formylbenzèneboronique, l'acide 2-méthoxybenzèneboronique, l'acide 3-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-chlorobenzèneboronique, l'acide 5-chlorothiophène-2-boronique, l'acide benzo[b]furane-2-boronique, l'acide 4-carboxybenzèneboronique, l'acide 2,4,6-triméthylbenzèneboronique, l'acide 3-nitrobenzèneboronique, l'acide 4-(méthylthio)benzèneboronique, l'acide 1-naphtalèneboronique, l'acide 2-naphtalèneboronique, l'acide 2-méthoxy-1-naphtalèneboronique, l'acide 3-chloro-4-fluorobenzèneboronique, l'acide 3-acétamidobenzèneboronique, l'acide 3-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 4-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 2,4-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique, l'acide 4,4'-biphényldiboronique, et les esters et anhydrides de tels acides.

Intervient dans le procédé de l'invention, un catalyseur au palladium.

Le palladium peut être apporté sous forme d'un métal finement divisé ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde. Il est possible de faire appel à un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, silicate, carbonate, ou à un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétionate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate. Peuvent être également mis en oeuvre des complexes, notamment chlorés ou cyanés de palladium et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium

A titre d'exemples de composés susceptibles d'être mis en oeuvre pour la préparation des catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment :

- le palladium (0),
- le dibenzylidèneacétone de palladium (0),
- 5 - le bromure de palladium (II)
- le chlorure de palladium (II)
- l'iodure de palladium (II)
- le cyanure de palladium (II)
- le nitrate de palladium (II) hydraté
- 10 - l'oxyde de palladium (II)
- le sulfate de palladium (II) dihydraté
- l'acétate de palladium (II)
- le propionate de palladium (II),
- le butyrate de palladium (II) ,
- 15 - le benzoate de palladium (II),
- l'acétylacétonate de palladium (II)
- le tétrachloropalladate(II) d'ammonium
- l'hexachloropalladate (IV) de potassium
- le nitrate de tétramine de palladium (II)
- 20 - le dichlorobis(acétonitrile) de palladium (II)
- le dichlorobis(benzonitrile) de palladium (II)
- le dichloro(1,5-cyclooctadiène) de palladium (II)
- le dichlorodiamine de palladium (II).

Si le catalyseur est un composé du palladium, il peut être introduit sous
25 forme solide ou en solution aqueuse. Par exemple, le chlorure de palladium qui est choisi préférentiellement, peut être introduit sous forme solide ou en solution dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, (par exemple à 5 ou 10 %).

Le composé en solution peut être déposé sur un support.

Le palladium sous forme métallique peut être également déposé sur un
30 support.

Le support est choisi de telle sorte qu'il soit inerte dans les conditions de la réaction.

Comme exemples de supports, on peut faire appel à un support minéral ou organique tel que notamment le charbon, le charbon activé, le noir d'acétylène,
35 la silice, l'alumine, les argiles et plus particulièrement, la montmorillonite ou des matériaux équivalents ou bien encore ou les polymères organiques, par exemple les polymères polyvinyliques PVC (polychlorure de vinyle), PVDC (polychlorure

de vinylidène) ou polystyréniques qui peuvent être fonctionnalisés avec des fonctions nitrile ou encore polyacryliques (et en particulier le polyacrylonitrile).

Généralement, le métal est déposé à raison de 0,5 % à 10 %, de préférence de 1 % à 5 % du poids du catalyseur.

5 Parmi les catalyseurs précités, le catalyseur préféré est le chlorure de palladium, l'acétate de palladium ou le palladium déposé sur charbon.

Le catalyseur peut être mis en oeuvre sous forme d'une poudre, de pellets ou bien de granulés.

10 Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir les composés (I) et (II), en présence d'une base.

Comme bases, on fait appel aux hydroxydes de métaux alcalins, de préférence, sodium ou potassium ; aux hydroxydes de métaux alcalino-terreux, de préférence, calcium ; ou à l'hydroxyde d'ammonium ; aux carbonates ou hydrogénocarbonates de métaux alcalins, de préférence, le carbonate de sodium ou de potassium ; aux phosphates métalliques, de préférence, le phosphate de sodium ou potassium. On peut également faire appel à une amine, de préférence une amine secondaire ou tertiaire. On peut citer, notamment, la diisopropylamine, la pyrrolidine, la morpholine, la triéthylamine, la triéthanolamine, la diisopropylamine.

20 Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir avantageusement, dans les proportions mentionnées ci-après, le composé aminoaromatique, l'acide arylboronique, en milieu aqueux et en présence d'un catalyseur au palladium et d'une base.

25 La quantité des réactifs mis en oeuvre est telle que le rapport molaire acide arylboronique / composé aromatique est avantageusement supérieur ou égal à 1 et varie de préférence, entre 1 et 1,2.

La quantité de catalyseur mis en oeuvre exprimé par le rapport molaire du métal à l'acide arylboronique varie entre $5 \cdot 10^{-7}$ et 0,2.

30 La quantité de base mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles de OH^- et le nombre de moles d'acide arylboronique est choisie de préférence entre 2 et 4 et plus préférentiellement aux environs de 2.

La quantité d'eau ajoutée est telle que le milieu soit susceptible d'être agité. Elle est avantageusement comprise entre 10 et 200 % du poids du milieu réactionnel. L'eau est apportée généralement par la base.

35 La température réactionnelle est avantageusement comprise entre la température ambiante (le plus souvent entre 15 et 25°C) et 130°C, et de préférence entre 50°C et 100°C.

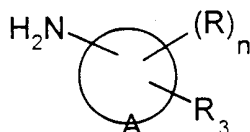
Généralement, la réaction est conduite sous pression autogène des réactifs.

Selon une variante préférée du procédé de l'invention, on conduit le procédé de l'invention, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut
5 établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote.

D'un point de vue pratique, le procédé est simple à mettre en œuvre. On charge tous les réactifs et l'on chauffe pendant la durée nécessaire pour que la réaction soit finie.

10 On récupère le composé aromatique polycyclique d'une manière classique, par exemple par extraction à l'aide d'un solvant organique, et l'on peut citer les éthers-oxydes, de préférence, l'éther isopropylique ; les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non, de préférence, le toluène.

15 On obtient un composé polyaromatique qui peut être représenté par la formule (IV) :



(IV)

dans ladite formule (IV), A, R, R₃ et n ont la signification donnée
20 précédemment.

L'invention s'applique plus particulièrement à la préparation de la 4-phényl-3-méthylaniline.

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

25 Dans l'exemple, on définit un rendement (RT) correspondant au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat transformées.

Exemple 1

30 Dans un réacteur de 500 ml équipé d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'un thermocouple et maintenu sous atmosphère d'azote, on charge :

- 28,8 g (150 mmol) de 4-bromo-3-méthylaniline à 97 %,
- 21,1 g (153 mmol) de carbonate de potassium à 100 %,

35 - 19,2 g (154 mmol) d'acide phénylboronique à 97 %,

- 10 mg (0,056 mmol) de chlorure de palladium,
- 200 g (11,1 mol) d'eau dégazée au préalable classiquement par bullage à l'azote.

On charge tous les réactifs dans le réacteur et l'on chauffe au reflux
5 (100°C) sous agitation et sous azote.

La réaction est terminée au bout de 1 h 30.

On effectue une extraction à l'éther isopropylique (100 ml).

On effectue une décantation rapide.

On lave la phase organique par 2 fois 30 ml d'eau.

10 On effectue un séchage sur sulfate de magnésium puis on effectue une concentration par évaporation.

On effectue une analyse par chromatographie liquide haute performance et l'on dose 28 g de 4-phényl-3-méthylaniline ce qui correspond à un rendement de 100 %.

15

Exemple 2

Dans un réacteur de 1000 ml équipé d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'un thermocouple et maintenu sous atmosphère d'azote, on charge :

- 20 - 38,56 g (300 mmol) de 2-chloro-3-aminopyridine,
- 42,2 g (306 mmol) de carbonate de potassium à 100 %,
- 38,4 g (308 mmol) d'acide phénylboronique à 97 %,
- 20 mg (0,112 mmol) de chlorure de palladium,
- 400 g (22,2 mol) d'eau dégazée.

25 On charge tous les réactifs dans le réacteur et l'on chauffe au reflux (100°C) sous agitation et sous azote.

La réaction est terminée au bout de 3 h.

On effectue une extraction à l'éther isopropylique (200 ml).

On effectue une décantation rapide.

30 On lave la phase organique par 2 fois 60 ml d'eau.

On effectue un séchage sur sulfate de magnésium puis on effectue une concentration par évaporation.

On effectue une analyse par chromatographie liquide haute performance et l'on dose 51 g de 2-phényl-3-aminopyridine ce qui correspond à un rendement
35 proche de 100 %.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un composé aromatique polycyclique
comprenant au moins un enchaînement de deux cycles aromatiques et
porteur d'au moins un groupe amino sur l'un des cycles aromatiques
5 caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un composé aromatique
porteur d'au moins un groupe amino et d'un groupe partant et un acide
arylboronique et/ou ses dérivés, en milieu aqueux et en présence d'une
quantité efficace d'un catalyseur au palladium.

10

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le composé
aminoaromatique répond à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

15

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou
20 un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂-R, dans lequel R est un
groupe hydrocarboné,
- n représente le nombre de substituants sur un cycle.

25

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le composé
aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle Y est un atome de brome
ou de chlore ou un ester sulfonique de formule -OSO₂-R, dans lequel R est
un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de
préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un
groupe trifluorométhyle.

30

4 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisé par le fait que
le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle A est le
reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le

cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- . un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

5 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle le reste A éventuellement substitué représente un carbocycle aromatique, un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques, un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique, un hétérocycle aromatique, un bicyclic aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle, un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique, un tricyclic comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique:

6 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle A représente un noyau benzénique ou naphthalénique.

7 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 6 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique de formule (I) porte un ou plusieurs substituants R choisis parmi :

- . 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 ou alcynyle, 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 alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe de formule :

- 5
- R₁-OH
 -R₁-SH
 -R₁-COOR₂
 -R₁-CO-R₂
 -R₁-CHO
 -R₁-N=C=O
 -R₁-N=C=S
 -R₁-NO₂
 -R₁-CN
- 10
- R₁-N(R₂)₂
 -R₁-CO-N(R₂)₂
 -R₁-SO₃M
 -R₁-SO₂M
 -R₁-X
- 15
- R₁-CF₃

dans lesdites formules, R₁ 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, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R₂ ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome ou de fluor.

25

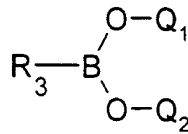
8 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 7 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

30

9 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 8 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique de formule (I) est choisi parmi : la 4-bromoaniline, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-amino-3-bromonaphtalène, le 2-chloro-3-aminopyridine.

35

10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule :



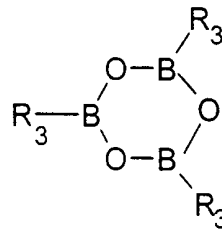
(II)

dans laquelle :

- 5
- R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe R₃,
 - ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par un groupe alkylène ou

10

 - alkylènedioxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou Q₁ et Q₂ peuvent être reliés entre eux par -O-B-O- pour former un groupe boroxine répondant à la formule (III) dans lequel R₃ a la signification donnée précédemment :



(III)

15

11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule (II) ou (III) dans lesquelles le groupe R₃ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, de préférence, un groupe phényle ou naphthyle, un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle ou thiényle.

20

12 - Procédé selon l'une des revendications 10 et 11 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique présente un cycle aromatique porteur d'au moins un substituant choisi parmi les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de

25

carbone, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe cyano, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

13 - Procédé selon l'une des revendications 10 à 12 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule (II) dans laquelle Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique acyclique, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, saturé ou comprenant une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée ; un groupe R₃, de préférence, un groupe phényle.

14 - Procédé selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répondant à la formule (II) est choisi parmi : l'acide benzèneboronique, l'acide 2-thiophèneboronique, l'acide 3-thiophèneboronique, l'acide 4-méthylbenzèneboronique, l'acide 3-méthylthiophène-2-boronique, l'acide 3-aminobenzèneboronique, l'acide hémisulfate 3-aminobenzèneboronique, l'acide 3-fluorobenzèneboronique, l'acide 4-fluorobenzèneboronique, l'acide 2-formylbenzèneboronique, l'acide 3-formylbenzèneboronique, l'acide 4-formylbenzèneboronique, l'acide 2-méthoxybenzèneboronique, l'acide 3-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-chlorobenzèneboronique, l'acide 5-chlorothiophène-2-boronique, l'acide benzo[b]furane-2-boronique, l'acide 4-carboxybenzèneboronique, l'acide 2,4,6-triméthylbenzèneboronique, l'acide 3-nitrobenzèneboronique, l'acide 4-(méthylthio)benzèneboronique, l'acide 1-naphtalèneboronique, l'acide 2-naphtalèneboronique, l'acide 2-méthoxy-1-naphtalèneboronique, l'acide 3-chloro-4-fluorobenzèneboronique, l'acide 3-acétamidobenzèneboronique, l'acide 3-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 4-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 2,4-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique, l'acide 4,4'-biphényldiboronique, et les esters et anhydrides de tels acides.

15 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le catalyseur au palladium comprend du palladium apporté sous forme d'un métal finement divisé, ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde ; ou d'un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, silicate, carbonate ; ou d'un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate ; ou d'un complexe chloré ou cyané de palladium et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium

- 16 - Procédé selon la revendication 15 caractérisé par le fait que le palladium sous forme métallique ou sous forme d'un composé en solution est déposé sur un support.
- 5
- 17 - Procédé selon l'une des revendications 15 et 16 caractérisé par le fait que le catalyseur au palladium est choisi parmi le chlorure de palladium, l'acétate de palladium ou le palladium déposé sur charbon.
- 10
- 18 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la base est choisie parmi les hydroxydes de métaux alcalins, alcalino-terreux ou d'ammonium, les carbonates ou hydrogénocarbonates de métaux alcalins, de préférence, le carbonate de potassium, les phosphates métalliques, de préférence, le phosphate de sodium ou potassium ou les amines secondaires ou tertiaires.
- 15
- 19 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'eau est présente en une quantité représentant de 10 et 200 % du poids du milieu réactionnel.
- 20
- 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait que la température réactionnelle est comprise entre la température ambiante et 130°C, et de préférence entre 50°C et 100°C.
- 25
- 21 - Application du procédé décrit dans l'une des revendications 1 à 20 à la préparation de la 4-phényl-3-méthylaniline.