

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 25.11.92.

⑯ Priorité :

⑰ Date de la mise à disposition du public de la demande : 27.05.94 Bulletin 94/21.

⑱ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑲ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑴ Demandeur(s) : RHONE-POULENC CHIMIE — FR.

⑵ Inventeur(s) : Ricca Jean-Marc.

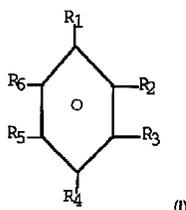
⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire : Ricalens François Rhône-Poulenc Chimie.

⑸ Voie de synthèse vers des anilines désactivées.

⑹ La présente invention a pour objet la synthèse d'anilines désactivées

Ce procédé se définit en ce qu'il comporte au moins une étape consistant à faire réagir un composé de formule (I)



avec:

- R₁ choisi parmi les groupes dont les anions constituent d'excellents groupes partants, avantageusement parmi les atomes de brome ou de chlore, de préférence ce dernier; sont considérés comme bon groupes partant, ceux dont l'acide associé à l'anion présentent une valeur de pKa au plus égale à 1, avantageusement à 0, de préférence à -1

- R₂ choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées, les halogènes, les groupes électro-attracteurs (GEA) par effet inducteur mais non mésomère;

- R₃ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs

par effet inductif que les groupes alcoyles;

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électro-attracteurs par effet inducteur mais non mésomère;

- R₅ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif que les groupes alcoyles;

- R₆ choisi parmi les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électroattracteurs par effet inducteur mais non mésomère; avec la condition que au moins un des groupes R₁, R₆ et de préférence R₃ est électro attracteur par effet inductif; sur un dialcoylamide en présence d'une base et à une température comprise entre 150 et 300°C de préférence entre 180°C et 250°C (dans la présente description, sauf mention contraire, les zéros de position ne sont pas significatifs).

Application à la synthèse organique.



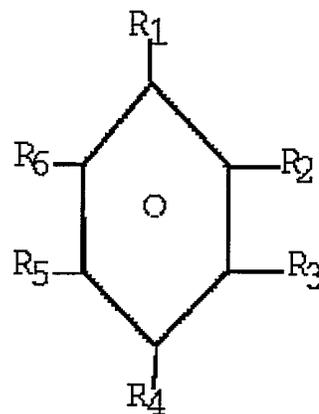
VOIE DE SYNTHÈSE VERS DES ANILINES DESACTIVÉES

La présente invention a pour objet la synthèse d'anilines désactivées. Elle
 5 concerne plus particulièrement un procédé comportant une étape de dialcoylamination au moyen d'un amide.

La synthèse des anilines se fait en général au moyen des dérivés nitrés que l'on
 hydrogène. Toutefois, cette technique est soumise à de nombreuses contraintes
 et n'est pas toujours facile à appliquer lorsque des produits sont sensibles à
 10 l'hydrogénolyse ou lorsque elle donne lieu à de nombreuses réactions parasites.
 En outre, le positionnement de la fonction nitrée n'est pas toujours aisé et
 certaines synthèses nécessitent de nombreuses étapes.

La présente invention vise à apporter une nouvelle voie de synthèse
 utilisable pour faire des anilines substituées en para par un groupe
 15 électroattracteur (GEA).

Ce but, ainsi que d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au
 moyen d'un procédé comportant une étape consistant à faire réagir un composé
 de formule (I)



20

avec :

- R₁ choisi parmi les groupes dont les anions constituent d'excellents
 groupes partants, avantageusement parmi les atomes de brome ou de
 chlore, de préférence ce dernier ; sont considérés comme bon groupes
 25 partant, ceux dont l'acide associé à l'anion présentent une valeur de
 pKa au plus égale à 1, avantageusement à 0, de préférence à -1
- R₂ choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées, les halogènes,
 les groupes électro-attracteurs (GEA) par effet inducteur mais non
 mésomère ;

- R₃ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif que les groupes alcoyles ;
- 5 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électro-attracteurs par effet inducteur mais non mésomère ;
- R₅ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif que les groupes alcoyles ;
- 10 -R₆ choisi parmi les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électro-attracteurs par effet inducteur mais non mésomère ; avec la condition que au moins un des groupes R₁, R₆ et de préférence R₄ est électro attracteur par effet inductif ;
- 15 sur un dialcoylamide en présence d'une base et à une température comprise entre 150 et 300°C de préférence entre 180°C et 250°C (dans la présente description, sauf mention contraire, les zéros de position ne sont pas significatifs).
Avantageusement, le groupe électro-attracteur (GEA) est choisi parmi les groupes alcoylcarbonyle (?), halogène léger (Fluor, chlore, brome), le plus
- 20 souvent chlore et de préférence perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle ;
Les radicaux R₃ et R₅ sont avantageusement peu encombrants et de préférence des hydrogènes, des pseudo-halogènes ou des halogènes, avantageusement fluor ou chlore.
- 25 Le solvant peut être tout solvant non-décomposable dans les conditions de l'expérience et inerte vis à vis des réactifs, avantageusement polaire (c'est-à-dire dont la constante diélectrique ϵ est au moins égal à 30).
- Lorsqu'il est protique, et a fortiori lorsqu'il ne l'est pas, il présente un pKa avantageusement au moins égal à celui de l'eau, à savoir 14. il va de soi que par solvant on entend tout mélange ou tout produit pur, susceptible d'être utilisé
- 30 comme solvant.
- Toutefois, on préfère travailler en utilisant comme seul solvant soit un excès de réactifs, soit un excès de substrat.
- Parmi les bases utilisables, on préfère les bases anioniques y compris les carbonates. Les bases utilisées sont avantageusement les oxydes de métaux
- 35 alcalins, des amidures alcalins, des hydroxydes et des alcoolates alcalins.
- Il est à noter que le système tolère comme solvant les dérivés hydroxylés et notamment l'eau, surtout si l'on utilise du cuivre comme catalyseur.

Alors, avantageusement, la réaction est menée en présence de cuivre. ce dernier est de préférence introduit sous forme de sel cuivreux et en quantité comprise entre 0,1% et 10% en mole par rapport au substrat

5 Les quantités de réactifs et catalyseurs mises en jeu sont les suivantes en prenant comme référence la quantité de substrat égal à 1 :

Base : de 0,5 à 5 équivalents-grammes, de préférence entre 2 et 4

Amide : de 1 à 100 équivalents-grammes, de préférence de 5 à 25.

10 Les amides sont de préférence les dialcoylamides des acides carboxyliques légers (au plus 10 atomes de carbone).

Il est possible d'utiliser des diamides tel que les tétraméthylurées, on peut également utiliser la tetraméthylguanidine ; les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les dialcoylamides sont des dialcoylformamides, les radicaux alcoyles greffés sur l'azote des amides étant avantageusement légers, de manière que le
15 nombre d'atome de carbone n'excède 6, avantageusement 4, de préférence 3. Les dérivés méthylés sont les dérivés préférés.

La réaction a lieu en autoclave à la pression naturelle des réactifs dans les conditions expérimentales. Quoique cela ne soit pas indispensable, il est préférable de travailler sous atmosphère inerte, par exemple sous azote ou sous
20 argon.

L'invention présente un intérêt particulier pour obtenir des dérivés trifluorométhylés. En effet, contre toute attente, les groupes perfluoroalcoyles, et notamment le groupe trifluorométhyle, sont stables dans les conditions opératoires de la présente invention.

25 Selon la présente invention, il a été ainsi possible de réaliser la synthèse de paratrifluorométhyl-N,N diméthylanilines en une seule étape à partir des dérivés halogénés, et notamment chlorés, correspondants. Les résultats sont meilleurs lorsque l'on part d'un dérivé dihalogéné ou trihalogéné, de préférence dichloré ou trichloré, en position méta et para d'une fonction électroattractrice
30 perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle.

En d'autres termes la synthèse représente un intérêt particulier lorsque dans la formule (I) R₁ est chlore ou brome de préférence chlore ; R₂ est fluor, chlore ou brome de préférence chlore ; R₃ est hydrogène, fluor, chlore ou brome de préférence chlore ; R₄ est perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle.

35 Toutefois les composés obtenus par cette étape de la présente invention ne sont pas tous utilisables directement ; on peut même dire que l'aniline primaire, voire même secondaire, est plus intéressante que l'aniline tertiaire correspondante.

Or la technique usuelle pour déméthyliser les anilines consiste à utiliser l'acide bromhydrique (HBr) aqueux qui risque de détruire les fonctions que l'on désire présentes sur l'aniline en particulier la fonction perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle.

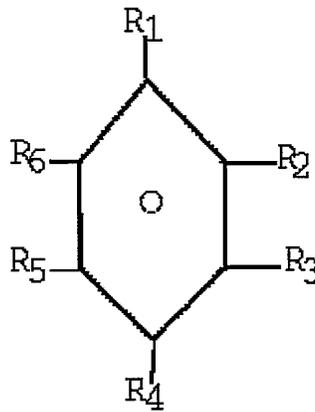
5 C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé de déalcoylation des anilines notamment celles qui sont désactivées.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé du type précédent qui n'abîme pas les fonctions fragiles telle que la fonction perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle

10 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé du type précédent qui ne touche pas les substituants ni les positions en méta de l'aniline.

Ces buts, ainsi que d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints par un procédé pour N déalcoyler une aniline dialcoylée de formule suivante (II) :

15



où R₁ représente un radical dialcoylamino- et

-R₂ choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électro-attracteurs (GEA) par effet inducteur mais non mésomère ;

20

-R₃ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif que les groupes alcoyles ;

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées les

25

halogènes les groupes électro-attracteurs par effet inducteur mais non mésomère ;

-R₅ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi

l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif que les groupes alcoyles ;

-R₆ choisi parmi les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes électroattracteurs par effet inducteur mais non mésomère ;
et il comporte l'étape suivante :

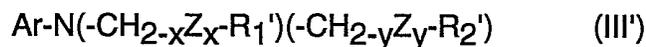
5 b) halogénéation en elle même connue au moyen d'un agent d'halogénéation de type radicalaire,

Cette halogénéation est menée dans des conditions réputées radicalaires, avec, de préférence, une initiation (utilisation de radiation électromagnétique de longueur d'onde convenable, de peroxydes ou équivalents).

10 Dans un premier temps, s'il en reste de libre, les positions en ortho et para sont halogénées par l'agent d'halogénéation.

Dans un deuxième temps les groupes alcoyles sont monohalogénés en position α pour donner des composés qu'il a été possible d'isoler et qui sont de structure :

15



avec Z représentant l'Halogène apporté par l'agent Halogénant ;
R₁' étant un radical alcoyle d'au plus 4 carbone, de préférence un hydrogène

20

et

R₂' étant un radical alcoyle d'au plus 4 carbone, de préférence un hydrogène.

R₁' et R₂' pouvant être relié pour ne faire qu'un seul radical formant cycle avec l'azote.

25

On reviendra sur ce type de composé au cours de la description

Cette déalcoylation est particulièrement surprenante quant à sa sélectivité puisque les positions méta ne sont pas touchées et que les carbones des chaînes alcoyles, situés en α de la fonction aniline ne sont pas touchés
30 sensiblement plus d'une fois ce qui permet un économie de réactifs coûteux et réduit les quantités d'effluents.

Au cours de l'étude qui a mené à la présente invention il a été montré que cette halogénéation ne porte que sur les carbones des chaînes alcoyles liés directement à la fonction aniline et sur les positions en ortho et en para de la
35 fonction aniline si elles sont libres

En général, cette étape d'halogénéation a lieu à une température comprise entre 0 et 100°C de préférence aux alentours entre 0°C et 50°C dans des solvants chlorés ou simplement polaires, lorsque l'on utilise des solvants dont le

point d'ébullition est inférieur à 100°C, il est pratique de travailler au reflux, le cas échéant sous pression réduite pour amener la température de reflux dans la zone préférée.

En général le procédé comporte l'étape suivante :

- 5 c) hydrolyse du produit de l'étape b) d'halogénéation. L'hydrolyse est connue en elle-même et est menée de préférence en présence d'absorbant des acides dégagés.

L'halogénéation peut introduire dans la molécule divers halogènes choisis parmi le chlore le brome ou l'iode. En général pour des raisons économique on préfère le chlore. Toutefois lorsque l'on désire apporter un halogène spécifique sur le noyau il convient d'utiliser un agent d'halogénéation apportant cet halogène

10 Il en va de même lorsque l'on désire éviter une perhalogénéation des positions libres ortho et para par rapport à l'aniline : dans ce cas l'on halogène par un agent introduisant un halogène de rang supérieur à ceux existant dans le noyaux, puis on deshydrogénéohalogène par de moyen connus en eux même pour être sélectif.

On choisit comme solvant de cette halogénéation des solvants inertes dans les conditions de l'expérience dont on peut citer comme paradigmes, des composés tels que le tétrachlorure de carbone, le chlorobenzène, le dichlorobenzène et l'acétonitrile

20 Le plus souvent, l'agent d'halogénéation est l'halogène moléculaire ou atomique.

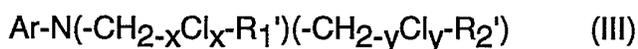
Outre les halogènes eux mêmes, on peut citer comme agent d'halogénéation, le chlorure de thionyle SO_2Cl_2 , le pentachlorure de phosphore PCL_5 , le mélange PCL_3Cl_2 . les hypochlorites d'alcoyles et les composés de type X_2O (avec X représentant un halogène ; sauf fluor et iode).

Dans le cas du brome, il convient de citer les composés correspondants aux chlorés ci-dessus, lorsqu'il sont stables et pas trop toxiques, plus les composés du type N Bromo Succinimide (NBS).

30 Dans le cas de l'iode le meilleur agent iodant reste l'iode moléculaire.

Ainsi les dérivés obtenus à partir de dichloro 1,2 trifluorométhyl 4 benzène ou de paratrifluorométhylchlorobenzène peuvent être transformés en trifluorométhyl 4 chloro 2 halogéno 6 aniline, par une halogénéation en elle même connues, suivie d'une hydrolyse.

35 De manière inattendue les produits intermédiaires de formule



où x et y ont indépendamment la valeur zéro ou un, x+y étant supérieur à zéro.

où Ar représente le radical issu de la formule (I) par suppression du radical R₁ en laissant une valence libre et chloration des positions ortho et méta

5 éventuellement laissées libres ;

sont suffisamment stables pour pouvoir être isolés. et constituer des précurseurs de nombreux dérivés chimiques

10 En outre leur isolement du milieu réactionnel permet d'obtenir une meilleure pureté de l'aniline totalement ou partiellement déalcoylée.

Au cours de l'étude qui a mené à la présente invention il a également été montré qu'il était possible de déalcoyler sélectivement les mono- et les di-alcoylanilines selon la présente invention sans toucher le radical aromatique initial.

15 Cette technique consiste à mettre en oeuvre un procédé qui comporte l'étape suivante ;

20 b') faire réagir la dite aniline avec de l'ammoniac ou une amine, avantageusement au plus secondaire, sous forme libre ou d'un de ses sels, en présence d'une quantité qui peut être catalytique de sel(s) de pyridine, avantageusement de halohydrate(s) de pyridine.

Cette surprenante réaction présente l'avantage pour les dialcoylanilines de pouvoir être rendue sélective et d'être possible même quand les alcoylanilines sont secondaires.

25 Bien entendu par amine, il convient aussi de comprendre le mélange d'amines telles que définies ci-dessus. l'amine peut être une pyridine.

30 Pyridine doit ici être entendue "lato sensu", c'est à dire comme toute molécule présentant un noyau pyridine dont l'atome d'azote ne possède pas de substituant. Ainsi par pyridine, il convient de comprendre non seulement la pyridine proprement dite, mais encore les composés chimiques provenant de la substitution de la pyridine y compris les pyridines accolées à d'autre(s) noyau(x) tel(s) que par exemple la quinoléine. il est préférable que les substitués de la pyridine proprement dite présente un point d'ébullition au plus égal à environ 200°C. Bien entendu par pyridine, il convient aussi de comprendre le mélange de pyridines telles que définies ci-dessus

35 Lorsque l'on désire déméthyliser des diméthylanilines il est également possible de faire une mono ou une di- déalcoylation. il y a mono déalcoylation lorsque l'acide correspondant au sel de pyridine et/ou au sel de l'amine est un

acide relativement faible c'est à dire dont le pKa est au plus égal à environ 1, de préférence 3.

En général on utilise le chlorhydrate de pyridine, seul ou en présence de chlorhydrate d'amine

- 5 Avantageusement, l'amine présente un pKa supérieur à celui de la pyridine de préférence d'au moins deux unités et plus préférentiellement de deux unités et demi.

- 10 Avantageusement, l'étape b') est menée à une température comprise entre 150 et 250°C, de préférence entre 180 et 220°C. Il convient de travailler avec un excès d'amine, de préférence avec un excès de chlorhydrate de pyridine, entre 1 et 50 équivalent, de préférence entre 2 et 10. (par rapport à la stoechiométrie de la déméthylation)

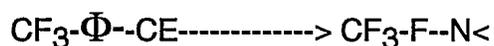
- 15 Un des aspects les plus surprenants et les plus intéressants de cette technique est que l'on ne constate aucune ammonolyse même dans le cas où l'aniline possède une fonction perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle.

La réaction est plus aisée lorsque le pKa de l'acide associé à l'aniline est au plus égal à 5, avantageusement à 2, de préférence à 0.

Les exemples, non-limitatifs, suivants illustrent l'invention.

Exemples-types

5



10 Dans un autoclave chemisé téflon (de 100ml), on introduit dans l'ordre du p.chloro trifluorométhylbenzène (1,29 g, 7,15 millimoles) du DMF (4g) et de l'amidure de sodium (0,56g, 14,3mol).

L'autoclave est fermé et on chauffe sous agitation à 180°C pendant 24 h. Après traitement du milieu réactionnel, on obtient le para-trifluorométhyl N,N-diméthylaniline. (TT 74%, RT 77%).

15 *Influence du solvant :

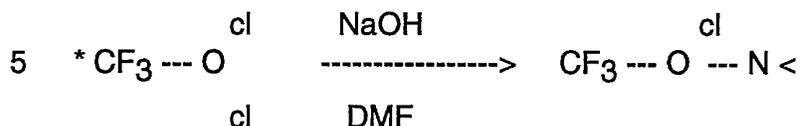


X= Br ou de préférence Cl

20 Conditions : CF₃-Φ-CE 0,322 g (1,79 mmol)
 NANH₂ 0,14 g 53,6 mmol)
 DMF 4 g
 autoclave chemisé teflon (100 ml)

Solvants	Θ° (°c)	t (H)	RR	TT	RT
Exemple N° 1 DMF	210	24	57	82	70
Exemple N° 2 Diméthyl acétamide	220	24	30	76	37
Exemple N° 3 Tétraméthyl urée	200	24	32	65	50
Exemple N° 4 Tétraméthyl guanidine	21	24	30	96	32

*Plage de température : 150 - 230°C avec le DMF



10 Dans un autoclave d'1 litre en Hastelloy, on charge du dichloro- 3,4 trifluorométhylbenzène (47,1 g , 0,212 mole), du DMF (200 g) et de la soude en pastilles (25,8 g, 0,645 mole).++

On ferme l'autoclave et on chauffe sous agitation à 210°C pendant 3 heures La pression atteint 9 bar.

Après traitement du milieu réactionnel, on obtient la trifluorométhyl-4 chloro-2 N,N-diméthylaniline (TT 92%)

15 RT 93%)??

*Paramètres

	Exemple N° 5	Exemple N° 6	Exemple N° 7	Exemple N° 8	Exemple N° 9
Dichloro 3,4 trifluorométhyl- benzène	0,215	0,225	0,225	0,222	0,224
(mmol)	1	1	1	1	1
DMF (g)	4	4	4	4	4
éq ^{ts}	55	55	55	55	55
NaOH (g)	-----	-----	0,044	0,048	-----
éq ^{ts}	-----	-----	1,1	1,2	-----
H ₂ O (g)	0,210	0,211	-----	-----	-----
éq ^{ts}	12	12	-----	-----	-----
NaOH37% (g)	-----	-----	-----	-----	0,202
éq ^{ts}	-----	-----	-----	-----	1,8 NaOH 7 H ₂ O
θ(=°C)	195	195	195	195	195
T (heures)	20	20	20	20	20
TT (%)	45	75	59	78	91
RT (%)	87	86	71	67	64

Exemple N° 10

Du chlorure de sulfuryle (9,5g, 70mmol) est ajouté à solution de chloro-2 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (14,25g, 63,8mmol) dans du tétrachlorure de carbone (90ml).

- 5 Après chauffage à 70°C pendant 2 heures, la solution est traitée par un excès de soude à 50% dans l'eau.

L'analyse HPLC de la phase organique montre la présence de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (68%) et de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N-méthyl aniline (17%).

10

Exemple N° 11

Un mélange de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (4,5g, 17,4mmol) et de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N-méthyl aniline (1,68g, 6,9mmol) en solution dans du tétrachlorure de carbone (60ml) est traité par du chlorure de sulfuryle (5,7g, 42,2mmol).

Le mélange réactionnel refroidi à 10°C est illuminé par l'intermédiaire d'une lampe UV pendant 6 heures, puis traité par un excès de soude à 50% dans l'eau.

- 20 L'analyse CLHP de la phase organique montre la présence de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline (70% molaire).

Exemple N° 12

25

De la dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N-méthyl aniline (1,318g, 5,4mmol) en solution dans du tétrachlorure de carbone (40ml) est traitée par du chlorure de sulfuryle (4,5g, 33mmol). Le mélange réactionnel refroidi à 10°C est illuminé par l'intermédiaire d'une lampe pendant une heure, puis traité par un excès de soude à 50% dans l'eau. L'analyse CLHP de la phase organique montre la présence de la dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline (83% molaire).

30

Exemple N° 13

Une quantité théorique de chlore gazeux est introduite dans une solution de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (3g, 11,6mmol) en solution
5 dans du tétrachlorure de carbone (60ml).

Pendant l'introduction de chlore, le mélange réactionnel est refroidi à 10°C et illuminé par l'intermédiaire d'une lampe UV. L'analyse CPHL de la phase organique après traitement , après 1 heure montre une conversion de 92% et un rendement en dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline de 64%.

10

Exemple N° 14

Une quantité théorique de chlore gazeux est introduite dans une solution de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (2,25g, 8,7mmol) en solution
15 dans du dichloro-1,2 benzène (65ml).

Pendant l'introduction de chlore, le mélange réactionnel est refroidi à 10°C et illuminé par l'intermédiaire d'une lampe UV.

L'analyse CLHP de la phase organique après traitement au bout de 50 minutes
20 montre une conversion de 99% et un rendement en dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline de 92%.

Exemple N° 15

25

Une quantité théorique de chlore gazeux est introduite dans une solution refroidie à 10°C de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline (8,45mmol) dans du dichloro-1,2 benzène (65ml). Après illumination de la masse réactionnel par l'intermédiaire d'une lampe UV pendant 15 minutes, la réaction est poursuivie à
30 l'abri de la lumière pendant 2 heures. L'analyse CLHP de la phase organique après traitement montre une conversion de 98% et un rendement en dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline de 34%.

Exemple N° 16

35 Dans un autoclave chemisé téflon (de 100ml), on introduit dans l'ordre du trichloro-1,2,3 benzène (0,963g), du DMF (4g) et de la soude (0,4g).

L'autoclave est fermé et on chauffe sous agitation à 220°C pendant 24 heures.

La conversion est alors de 78% .

Après traitement du milieu réactionnel, 0,517g du mélange de dichloro N,N-diméthyl anilines est mis au contact de chlorhydrate de pyridine (5,70g).

Le mélange est chauffé à 185°C pendant 45 minutes.

- 5 L'analyse CLHP du mélange montre la présence de dichloro-2,3 aniline (95%) et de dichloro-2,6 aniline (5%).

Exemple N° 17

Dans un autoclave chemisé téflon (de 100ml), on introduit dans l'ordre du trichloro-1,2,4 benzène (0,766g), du DMF (4g) et de la soude (0,4g).

- 10 L'autoclave est fermé et on chauffe sous agitation à 220°C pendant 24 heures.

La conversion est alors de 82% .

Après traitement du milieu réactionnel, 0,223 g du mélange de chloro N,N-deméthyl anilines est mis au contact de chlorhydrate de pyridine (3,2g).

Le mélange est chauffé à 185°C pendant 60 minutes.

- 15 L'analyse CLHP du mélange montre la présence de dichloro-2,4 aniline (96%) et de dichloro-3,4 aniline (4%).

Exemple N° 18

- 20 Dans un autoclave chhemisé téflon (de 100ml), on introduit dans l'ordre du tétrachloro-1,2,4,5 benzène (0,919g), du DMF (4g) et de la soude (0,4g).

L'autoclave est fermé et on chauffe sous agitaton à 220°C pendant 24 heures.

La conversion est alors de 100% .

Après traitement du milieu réactionnel, 0,50g du mélange de trichloro N,N-diméthyl anilines est mis au contact de chlorhydrate de pyridine (5,8g).

- 25 Le mélange est chauffé à 190°C pendant 60 minutes.

L'analyse CLHP montre la présence de trichloro-2,4,5 aniline (100%).

Exemple N° 19

Dans un autoclave chemisé téflon (de 100ml), on introduit dans l'ordre du dichloro-2,6 bromobenzène (0,992g), du DMF (4g) et de la soude (0,4g).

L'autoclave est fermé et on chauffe sous agitation à 220°C pendant 24 heures.

5 La conversion est alors de 89% .

Après traitement du milieu réactionnel, 0,43g du mélange de chloro N,N-diméthyl anilines est mis au contact de chlorhydrate de pyridine (5,2g).

Le mélange est chauffé à 190°C pendant 60 minutes.

10 L'analyse CLHP du mélange montre la présence de dichloro-2,6 aniline (43%) et de bromo-2 chloro-3 aniline (57%).

Exemple N° 20

Du chlorhydrate de pyridine (4,35g, 37,7mmol) est ajouté à du chloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (0,86g, 3,3mmol).

15 Le mélange est chauffé à 185°C pendant 2 heures.

L'analyse CLHP montre alors la présence de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline (76% molaire).

Exemple N° 21

20 Dans un autoclave chemisé téflon (de 100ml), on introduit du dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (0,86g, 3,3mmol) et de l'acétate de pyridinium (5g).

L'autoclave est fermé et on chauffe à 190°C pendant 2 heures.

25 L'analyse CLHP montre la présence de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N-méthyl aniline (9% molaire).

Exemple N° 22

Un mélange de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (0,810g) et de chlorhydrate de diméthylamine (3,5g) est chauffé 1 heure à 180°C.

30 L'analyse CLHP du mélange indique l'absence de conversion.

Exemple N° 23

Un mélange de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthylamine (0,745g), du chlorhydrate de pyridine (34mmol) et du chlorhydrate de diméthylamine (3,24g) est chauffé 1 heure à 180°C.

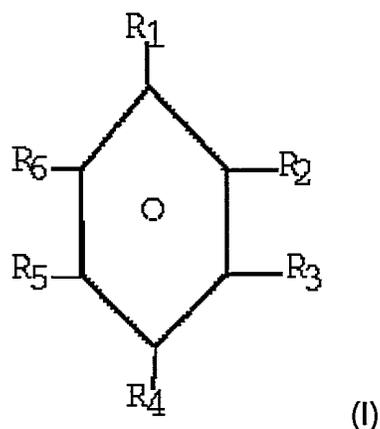
- 5 L'analyse CLHP du mélange montre un rendement en dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline trois fois supérieur à la théorie.

Exemple N° 24

- 10 Une solution de dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 N,N-diméthyl aniline (1g) dans l'acide bromhydrique aqueux (47%, 5g) est portée au reflux pendant 5 heures. L'analyse CLHP du mélange montre une conversion de 89% et un rendement en dichloro-2,6 trifluorométhyl-4 aniline de 55%.

REVENDEICATIONS

1. Procédé caractérisé par le fait que une étape consistant à faire réagir
5 un composé de formule (I)



avec :

- R₁ choisi parmi les groupes dont les anions constituent d'excellents
10 groupes partants, avantageusement parmi les atomes de brome ou de
chlore, de préférence ce dernier ; sont considérés comme bon groupes
partant, ceux dont l'acide associé à l'anion présentent une valeur de
pKa au plus égale à 1, avantageusement à 0, de préférence à -1
- R₂ choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées, les halogènes,
15 les groupes électro-attracteurs (GEA) par effet inducteur mais non
mésomère ;
- R₃ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi
l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif
que les groupes alcoyles ;
- 20 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les chaînes hydrocarbonées les
halogènes les groupes électro-attracteurs par effet inducteur mais non
mésomère ;
- R₅ est indifférent mais il est avantageux que il soit choisi parmi
l'hydrogène, les groupes au moins aussi attracteurs par effet inductif
que les groupes alcoyles ;
- 25 -R₆ choisi parmi les chaînes hydrocarbonées les halogènes les groupes
électroattracteurs par effet inducteur mais non mésomère ;
avec la condition que au moins un des groupes R₁, R₆ et de
préférence R₄ est électro attracteur par effet inductif ;

sur un dialcoylamide en présence d'une base et à une température comprise entre 150 et 300°C de préférence entre 180°C et 250°C (dans la présente description, sauf mention contraire, les zéros de position ne sont pas significatifs).

- 5
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la réaction est menée en présence de cuivre. ce dernier est de préférence introduit sous forme de sel cuivreux
- 10 3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que le groupe électro-attracteur (GEA) est choisi parmi les groupes alcoxycarbonyle (?), halogène léger (Fluor, chlore, brome), le plus souvent chlore et de préférence
- 15 4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que Les radicaux R_3 et R_5 sont avantageusement peu encombrants et de préférence des hydrogènes, des pseudo-halogènes ou des halogènes, avantageusement fluor ou chlore
- 20 5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que Les amides sont de préférence les dialcoylamides des acides carboxyliques légers (au plus 10 atomes de carbone).
- 25 6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que les dialcoylamides sont des dialcoylformamides, les radicaux alcoyles greffés sur l'azote des amides étant avantageusement légers, de manière que le nombre d'atome de carbone n'excède 6, avantageusement 4, de préférence 3.
- 30 7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que dans la formule (I) R_1 est chlore ou brome de préférence chlore ; R_2 est fluor, chlore ou brome de préférence chlore ; R_3 est hydrogène, fluor, chlore ou brome de préférence chlore ; R_4 est perfluoroalcoyle, en général trifluorométhyle.
- 35 8. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que il comporte l'étape suivante :
- b) halogénéation en elle même connue au moyen d'un agent d'halogénéation de type radicalaire

9. Procédé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que étape d'halogénéation a lieu à une température comprise entre 0 et 100°C de préférence aux alentours entre 0°C et 50°C
- 5
10. Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que comme agent d'halogénéation, le chlorure de thionyle SO_2Cl_2 , le pentachlorure de phosphore PCl_5 , le mélange PCl_3Cl_2 , les hypochlorites d'alcoyles et les composés de type X_2O (avec X représentant un halogène ; sauf fluor et iode)
- 10
11. Procédé selon les revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que l'agent d'halogénéation est l'halogène moléculaire ou atomique
- 15
12. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que comporte l'étape suivante ;
- b') faire réagir la dite aniline avec de l'ammoniac ou une amine, avantageusement au plus secondaire, sous forme libre ou d'un de ses sels, en présence d'une quantité qui peut être catalytique de sel(s) de pyridine, avantageusement de halohydrate(s) de pyridine.
- 20
13. Procédé selon les revendications 7 à 11, caractérisé par le fait que l'amine présente un pKa supérieur à celui de la pyridine de préférence d'au moins deux unités et plus préférentiellement de deux unités et demi
- 25
14. Procédé selon les revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que l'étape b') est menée à une température comprise entre 150 et 250°C, de préférence entre 180 et 220°C
- 30
15. produits intermédiaires de formule
- 35
- $$\text{Ar-N}(-\text{CH}_2\text{-}_x\text{Cl}_x\text{-R}_1')(-\text{CH}_2\text{-}_y\text{Cl}_y\text{-R}_2') \quad (\text{III})$$

où x et y ont indépendamment la valeur zéro ou un, x+y étant supérieur à zéro.

où Ar représente le radical issu de la formule (I) par suppression du radical R_1 en laissant une valence libre et chloration des positions ortho et méta éventuellement laissées libres ;

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9214157
FA 480159

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	SYNTHESIS Janvier 1980, STUTT GART DE pages 39 - 41 T. WATANABE E.A. 'A Convenient Synthesis of Methylamino and Dimethylamino Substituted Aromatic Compounds' * page 40, colonne de gauche *	1-7
X	US-A-2 887 514 (L. SCHMERLING) 1959 * le document en entier *	1-7
X	'Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band XI/1 Stickstoffverbindungen II' 1957, GEORG THIEME VERLAG, STUTT GART * page 979, alinéa 11 *	8
A	M. FIESER, L.F.FIESER 'Reagents for Organic Synthesis Volume 3' 1972, WILEY-INTERSCIENCE, NEW-YORK ETC * page 239 - page 240 *	12
X	CHEM. BER. (CHBEAM); 67; VOL.100 (7); PP.2131-7 'Über alpha.-halogenierte Amine. XVII. Über N-(Chloromethyl)-aniline and N-(aryl-substitutierte) Amine' * page 2136 - page 2137 *	15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche 28 JUILLET 1993		Examineur PAUWELS G.R.A.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)