



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07B 39/00, C07C 17/20, 22/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/43231 (43) Date de publication internationale: 20 novembre 1997 (20.11.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00803 (22) Date de dépôt international: 6 mai 1997 (06.05.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/05859 10 mai 1996 (10.05.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): SAINT-JALMES, Laurent [FR/FR]; 16, rue Latouche Tréville, F-69330 Meyzieu (FR). (74) Mandataire: RICALENS, François; Rhône-Poulenc Chimie, Direction de la Propriété Industrielle, 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF HYDROCARBON COMPOUNDS CONTAINING FLUORINE ON AT LEAST ONE ALKYL CHAIN CARBON</p>		
<p>(54) Titre: PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE COMPOSÉS HYDROCARBONÉS FLUORÉS SUR AU MOINS UN CARBONE D'UNE CHAÎNE ALCOYLE</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention features a useful method for the synthesis of fluorinated derivatives. It is characterised in that it comprises at least one step in which a substrate comprising one sp³ hybridising halogenophore carbon bearing at least two halogens, at least one of which is a halogen of an atomic number higher than that of fluorine, which halogenophore carbon is coupled to at least one weak hybridisation atom bearing an unsaturation, is subjected to the action of one reagent comprising at least one defined compound selected among those constituted by the association of one Bronstedt base with a defined number n of hydrofluoric acid, n being at least 3 and at most 20, advantageously 15, preferably 10. This invention is useful in organic synthesis.</p>		
<p>(57) Abrégé</p>		
<p>La présente invention a pour objet un procédé utile pour la synthèse de dérivés fluorés. Ce procédé se définit en ce qu'il comporte une étape dans laquelle un substrat comportant au moins un carbone halogénophore d'hybridation sp³ porteur d'au moins deux halogènes dont au moins un est un halogène de nombre atomique supérieur à celui du fluor, lequel carbone halogénophore est relié à au moins un atome de faible hybridation porteur d'une insaturation, est soumis à l'action d'un réactif comportant au moins un composé défini choisi parmi ceux constitués par l'association d'une base de Bronstedt avec un nombre défini n d'acide fluorhydrique, n étant au moins égal à 3 et au plus à 20, avantageusement à 15, de préférence à 10. Application à la synthèse organique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE SYNTHESE DE COMPOSES HYDROCARBONES FLUORES
SUR AU MOINS UN CARBONE D'UNE CHAINE ALCOYLE

5 La présente invention a pour objet un procédé utile pour la synthèse de
composés hydrocarbonés fluorés sur un carbone d'une chaîne alcoyle par
échange entre un halogène de rang plus élevé et le fluor au moyen d'un réactif
contenant du fluor au moins partiellement sous forme de sels complexes. Elle
concerne plus particulièrement un procédé permettant l'obtention de dérivés
10 fluorés sur un atome de carbone portant des groupes présentant une instauration
ou des doubles liaisons.

Les composés fluorés sont en général difficiles d'accès. La réactivité du
fluor est telle qu'il est difficile voire impossible d'obtenir directement les dérivés
fluorés.

15 Une des techniques les plus employées pour fabriquer le dérivé fluoré
consiste à faire réagir un dérivé halogéné, en général chloré, pour échanger
l'halogène avec un fluor minéral, en général un fluorure de métal alcalin, en
général de poids atomique élevé.

En général, le fluorure utilisé est le fluorure de potassium qui constitue un
20 compromis économique satisfaisant.

Dans ces conditions, de nombreux procédés tels que par exemple ceux
décrits dans le certificat d'addition N° 2 353 516 et dans l'article Chem. Ind.
(1978) - 56 ont été décrits et mis en oeuvre industriellement pour obtenir des
fluorures d'aryle, aryles sur lesquels sont greffés des groupements électro-
25 attracteurs.

Sauf dans les cas où le substrat est particulièrement adapté à ce type de
synthèse, cette technique présente des inconvénients dont les principaux sont
ceux que l'on va analyser ci-après.

La réaction nécessite des réactifs comme les fluorures de métal alcalin tels
30 que le fluorure de potassium qui sont rendus relativement chers par les
spécifications auxquels ils doivent répondre pour être adaptés à ce type de
synthèse ; ils doivent être très purs, secs et sous une forme physique adaptée.

En outre cette réaction ne marche pas pour toute une classe de produits
notamment ceux portant sur le carbone halogénophore (c'est à dire le carbone
portant le ou les halogènes destinés à être échangés avec le fluor).
35

Il est aussi utilisé des réactifs tels que l'acide fluorhydrique liquide ou dilué
par des solvants aprotiques dipolaires. Toutefois l'acide fluorhydrique est un

réactif trop puissant et conduit souvent à des réactions de polymérisation indésirées ou à des goudrons.

5 Dans ce cas, et notamment dans le cas où l'on désire des dérivés fluorés sur un carbone de type alcoyle (y compris aralcoyle) appauvri en électron par la présence de groupes de type électroattracteur, l'homme de métier se trouve devant une alternative dont les termes ne sont guère encourageants ; ou bien l'on choisit des conditions très dures et l'on obtient surtout des goudrons, ou bien l'on se place dans des conditions réactionnelles douces et l'on retrouve, dans le meilleur des cas le substrat inchangé. Enfin il convient de signaler que certains
10 auteurs ont proposé de réaliser des échanges en utilisant comme réactif des sels de l'acide fluorhydrique en présence d'éléments lourds sous forme d'oxydes ou de fluorures. Parmi les éléments utilisés, il convient de citer l'antimoine et les métaux lourds tels que l'argent ou le vif-argent (mercure).

15 Un autre problème réside dans la sélectivité de la réaction : lorsque il y a plusieurs halogènes à échanger sur le même carbone, il est souvent difficile de n'en échanger qu'une partie.

C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé qui soit susceptible de réaliser l'échange entre d'une part les halogènes lourds tels que le chlore et d'autre part le fluor en améliorant significativement la
20 spécificité de la réaction.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui soit susceptible de réaliser l'échange entre d'une part les halogènes lourds tels que le chlore et d'autre part le fluor en utilisant des conditions réactionnelles particulièrement douces. Un autre but de la présente invention est de fournir un
25 procédé qui permette d'utiliser une source de fluorure dont la morphologie soit moins critique.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de n'échanger qu'un atome d'halogène sur deux ou sur trois possibles.

30 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de n'échanger que deux atomes d'halogène sur trois possibles.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de n'échanger les molécules ou les atomes que dans la mesure où cela permet d'obtenir des atomes de carbone qui ne soient porteurs que d'un atome de fluor concomitamment avec un ou deux autres halogènes distincts du fluor.

35 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de n'échanger les molécules ou les atomes que dans la mesure où cela permet d'obtenir des atomes de carbone qui ne soient porteurs que de deux atomes de fluor concomitamment avec un autre halogène distinct du fluor.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette d'éviter l'usage de forte quantité de métaux réputés coûteux ou toxiques tels que le mercure et/ou l'argent.

5 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de réduire les quantités de métaux réputés coûteux ou toxiques tels que le mercure et/ou l'argent, de manière que le rapport molaire entre le métal et le substrat dont les atomes d'halogène sont à échanger, se situe à une valeur au plus égale à 0,5, avantageusement à 0,2, de préférence à 0,1.

10 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé qui permette d'éviter complètement l'utilisation de métaux réputés coûteux ou toxiques tels que le mercure et/ou l'argent, de manière à n'ajouter au mélange réactionnel aucun des éléments cités ci-dessus ; en d'autres termes que les concentrations en chacun desdits métaux ne dépassent pas les valeurs de 10^{-3} M ; avantageusement 10^{-4} M, de préférence de 10^{-5} M.

15 Ces buts et d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au moyen d'un procédé utile pour la synthèse de dérivés fluorés qui comporte l'étape de soumettre un substrat comportant au moins un carbone halogénophore d'hybridation sp^3 porteur d'au moins deux halogènes dont au moins un est un halogène de nombre atomique supérieur à celui du fluor, lequel carbone
20 halogénophore est relié à au moins un atome de faible hybridation porteur d'une insaturation, est soumis à l'action d'un réactif comportant au moins un composé défini choisi parmi ceux constitués par l'association d'une base de Bronstedt avec un nombre défini n d'acide fluorhydrique, n étant au moins égal à 3 et au plus à 20, avantageusement à 15, de préférence à 10.

25 La présente invention ne vise pas le cas où ledit carbone halogénophore est porteur de chalcogène.

Outre le cas où ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation est engagé dans une liaison carbone-carbone (acétylénique, de préférence éthylénique laquelle liaison éthylénique est avantageusement engagé dans un
30 cycle à caractère aromatique), on peut indiquer à titre d'enseignement par l'exemple que, avantageusement, ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation est un atome engagé dans une des doubles liaisons [où *C est le carbone halogénophore] suivantes :

atome de faible degré de facilité de remarques
 hybridation et l'échange la
 insaturation dont réaction (facile = 1 ;
 il est porteur moins facile =2
 mais plus sélective;
 relativement difficile
 = 3)

$-*C-CR''=NR'$	2	avec HF constitue déjà un milieu HF base [la séquence peut même se trouver dans des pyridines substituées]*
$-*C-CR''=S'$	1	
$-*C-C=N-NH-R'$	2	avec HF constitue déjà un milieu HF base*
$-*C-CR''=N-O-R'$	2	avec HF constitue déjà un milieu HF base*
$-*C-CR''=PR'$	2	avec HF constitue déjà un milieu HF base*
$-*C-N=NR'$	2	composés parfois fragiles ce qui limite le domaine des conditions opératoires acceptables
$-*C-CF=CF_2$	2	
$-*C-CR''=O$	3	Réaction difficile
$-*C-N=O$	2	peut donner lieu à de mélanges très complexes

- * toutefois la réaction étant en général menée avec un très large excès de réactif il est préférable d'utiliser une base distincte pour réaliser l'excès de réactif (correspondant ou non à la stoechiométrie) surtout quand un réactif fort est nécessaire. Il est quasiment impossible de donner la stoechiométrie de la réaction d'échange ; nonobstant à titre indicatif, si l'on pose que chaque composé HF base n'échange qu'un fluor, alors il est très souhaitable d'utiliser au moins la quantité stoechiométrique, avantageusement au moins une fois et demie, de préférence au moins cinq fois, plus généralement au moins 10 fois. Il n'y a comme limite supérieure qu'une limite économique en général environ 100 (dans la présente description le terme "environ" est employé pour mettre en exergue le fait que, lorsque le, ou les, chiffres les plus à droite d'un nombre sont des zéros, ces zéros sont des zéros de position et non des chiffres significatifs, sauf bien entendu s'il en est précisé autrement).

Dans la formule I relative aux substrats préférés R" correspond à R₁₀, cependant que R' correspond à R₅.

En effet au cours de l'étude qui a mené à la présente invention, il a été
5 montré que certains atomes de carbone (qualifié dans la présente description d'halogénophore car porteur d'halogène) portant des groupes électroattracteurs par effet inductif, sous la condition qu'au moins un des substituants du carbone halogénophore fût porteur d'une insaturation stable dans les conditions opératoires en que ledit carbone halogénophore se situât en α , étaient
10 susceptibles de réagir avec un réactif du type ci-dessus.
Rappelons que la présente invention ne vise pas le cas où ledit carbone halogénophore est porteur de chalcogène.

La température de réaction varie du point de fusion du mélange réactionnel
15 à son point de décomposition ou d'ébullition, en général de 0°C à 150°C, avantageusement de 20 à 100°C.

On travaille en général à la pression atmosphérique, mais il est possible de travailler à des pressions pouvant atteindre 20 10⁵ Pascals.

Parmi les bases préférées, on peut citer celles qui sont des dérivés
20 trivalents hydrocarbonés des éléments de la colonne VB, avantageusement de période d'un rang au moins égal à la deuxième et en général inférieure à la sixième, de la classification périodique des éléments (supplément au Bulletin de la Société Chimique de France Janvier 1966 N°1). Outre ceux qui sont détaillés par la suite on peut donner comme exemples de tels composés les dérivés
25 trivalents, qui lorsqu'ils sont trisubstitués sont en fait des pnictines, pnictines qui font l'objet d'une description plus détaillée ci-après.

Parmi lesdits dérivés hydrocarbonés des éléments de la colonne V les préférés sont ceux qui dérivent des pnictures d'hydrogène par substitution totale ou partielle de l'hydrogène par des restes hydrocarbonés qui peuvent être reliés
30 à l'atome de la colonne V B par une double (comme dans les imines) ou une triple liaison (comme dans les nitriles).

Toutefois les dérivés hydrocarbonés des éléments de la colonne V dérivent avantageusement des pnictures d'hydrogène par substitution totale ou partielle de l'hydrogène par des restes hydrocarbonés monovalents avantageusement
35 par des alcoyles [dans la présente description **ALCO-yle** est pris dans son sens étymologique de reste hydrocarboné d'un **ALCO-ol** après ignorance de la fonction alcool (ou ol)]; ces composés alcoylés seront, par analogie avec le terme de pnicture, désignés dans la présente description, sous le terme de pnictines.

Ainsi dans le cas de l'azote la substitution du nitrure d'hydrogène (ammoniac) donne les amines, dans le cas du phosphore la substitution du phosphore d'hydrogène donne les phosphines, dans le cas de l'arsenic la substitution de l'arséniure d'hydrogène donne les arsines et dans le cas de
5 l'antimoine la substitution de l'antimoniure (ou stibiure) d'hydrogène donne les stibines. Ils sont avantageusement choisis parmi les dérivés hydrocarbonés du phosphore tels que les phosphines.

Par ailleurs, plus la base est faible et plus elle est molle, meilleur et plus complet est l'échange. Ainsi les amines primaires, secondaires et de préférence
10 tertiaires conduisent à des réactifs contenant peu de groupes HF (au plus 5, en général moins) et moins puissants que les bases de type hétérocycle aromatique dont le ou au moins l'un des hétéroatomes est choisi dans la colonne V.

Ces composés formés d'une base et d'un nombre discret d'unité HF seront désignés ci-après sous le terme de complexe(s) "HF Base" ou "Base HF".

15 La présente invention ne vise pas les échanges avec les fluorures métalliques (notamment alcalins tel que KF, CsF ..) cela peut s'exprimer par le fait que la quantité [(exprimée en équivalent) de cation(s) (alcalins, ammoniums)], doit être au moins égale à une fois (avantageusement au moins à 4/3 de fois, de préférence à 2 fois environ) celle de l'hydrogène sous forme de proton libre,
20 d'acide halohydrique dégagé, ou de complexes "base-HF" y compris "F-(HF)".

On peut donner la règle empirique suivante : si les bases forment des composés définis de plus de 5 HF par fonction basique (le paradigme des réactifs forts est le composé défini pyridine, 10 HF), alors c'est un réactif puissant susceptible d'échanger deux halogènes lourds sur le même carbone dans des
25 conditions très douces et même trois dans des conditions un peu plus dures (température et pression). Sinon il s'agit d'un réactif plus sélectif qui n'échange, en général, que pour donner un seul fluor sur un carbone dans des conditions douces et deux fluors sur le carbone dit halogénophore dans des conditions plus sévères. Cette invention est surtout intéressante pour remplacer des chlores par
30 des fluors.

Ainsi, les réactions d'échange sont essentiellement successives (en effet chaque atome de fluor supplémentaire sur le carbone halogénophore ralentit l'échange des atomes d'halogène plus lourds que le fluor avec ce dernier), ce qui permet de réaliser un échange sélectif ou complet, en jouant sur les conditions opératoires
35 et sur le choix des réactifs. Comme il est en général possible de trouver des conditions où la réaction d'échange s'arrête avant que la totalité des halogènes plus lourds que le fluor ne soit remplacé par ce dernier, il s'ensuit qu'une sélectivité à deux volets est possible. D'une part il est possible de n'échanger

qu'un nombre limité des halogènes plus lourds que le fluor et d'autre part il est possible de traiter un mélange déjà partiellement fluorés et de ne toucher de manière significative que les molécules n'ayant pas atteint le nombre désiré d'atome de fluor.

- 5 En général la facilité d'échange d'un atome d'halogène plus lourd que le fluor avec ce dernier, croît avec son nombre atomique.

Bien évidemment on peut jouer sur la stoechiométrie et son excès pour limiter le nombre des atomes d'halogène échangés par molécule.

- 10 Il peut y avoir plusieurs atomes de carbone halogénophore par molécule. Il est préférable que deux atomes halogénophores n'interfèrent pas l'un avec l'autre.

- On donnera ci-après une typologie des atomes de carbone, voire des molécules, les plus aptes à échanger leurs halogènes lourds avec le fluor sous l'action des réactifs ci-dessus. Chaque caractéristique ci-après rend plus vif l'intérêt de l'invention pour lesdits carbonés.
- 15

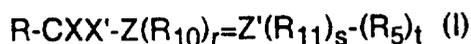
- Ainsi il est particulièrement intéressant que l'éventuelle liaison résiduelle du carbone halogénophore soit avantageusement une liaison avec un groupe choisi parmi les groupes électroattracteurs par effet inductif. Ledit groupe choisi parmi les groupes électroattracteurs est avantageusement un halogène.
- 20

- Ainsi il est également particulièrement intéressant que l'éventuelle liaison résiduelle du carbone halogénophore soit avantageusement une liaison avec un autre atome de faible hybridation porteur d'une insaturation. Ladite insaturation dont ledit atome de faible hybridation est porteur est avantageusement choisie de manière que les réactions d'addition ou de polymérisation soient peu favorisées. Ainsi une insaturation aromatique est particulièrement bien adaptée.
- 25

- L'invention est particulièrement utile quand ledit carbone halogénophore de départ porte au moins deux halogènes de nombre atomique supérieur à celui du fluor.
- 30

- Ainsi que l'on l'exposera plus tard, l'invention est particulièrement intéressante lorsque ledit carbone halogénophore est trihalogénométhyle, c'est-à-dire qu'il porte trois halogènes choisis avantageusement parmi le chlore et le fluor.

- 35 Ainsi, pour paraphraser ce qui précède, et quitte à être superfétatoire, on peut indiquer que les substrats peuvent avantageusement être des molécules de formule I :



- Avec R choisi parmi reste hydrocarbonés (notamment aryle ou alcoyle), les halogènes, les groupes électroattracteurs (de préférence par effet inducteur) ;
- 5 avec X et X' semblables ou différents, choisis parmi les halogènes, de préférence le chlore (avec bien entendu la condition que R, X et X' ne peuvent être simultanément fluor et que l'un d'entre eux représente au moins un halogène plus lourd que le fluor à échanger avec le fluor) ;
- Z est choisi parmi les métalloïdes trivalents avec r égal à zéro ou tétravalents
- 10 avec r égal à 1 (respectivement phosphore et avantageusement azote d'une part et carbone d'autre part, de préférence carbone) ;
- et Z' est choisi parmi les métalloïdes avantageusement les chalcogènes (avec s et t égaux à zéro), l'azote et le phosphore (avec s égal à zéro) et le carbone avec s et t égal à 1) ;
- 15 r, s, et t peuvent prendre les valeurs zéro ou un, selon ce que représente Z et Z'.
- De manière surprenante R peut être hydrogène et donner lieu à un échange facile surtout lorsque le composé est de formule deux, de préférence lorsque Ar est homocyclique.
- R peut être aussi de type $-Z(R_{10})_r=Z'(R_{11})_s-(R_5)_t$ y compris de type $Ar(R_{11})_s$.
- 20 pour donner ou non une molécule symétrique.
- R_5 peut être hydrogène ou un quelconque radical, avantageusement hydrocarboné (c'est-à-dire contenant carbone et hydrogène).
- R_{10} peut prendre indépendamment les mêmes valeurs que R_5
- R_{11} peut prendre indépendamment les mêmes valeurs que R_5
- 25 toutefois selon la présente invention R_{10} et R_5 sont avantageusement reliés pour former un cycle aromatique, ce qui implique alors que Z est carbone.
- La formule (I) devient alors
- $R-CXX'-Ar(R_{11})_s$ (formule II)
- Ou Ar représente un cycle aromatique éventuellement substitué. Il représente
- 30 notamment un cycle benzénique (tel qu'un phényle ou un naphthyle) éventuellement substitué, un hétérocycle éventuellement substitué,
- R_{11} représentant alors l'éventuel substituant en ortho du carbone halogénophore (CXX').
- 35 Les composés où Ar présente cinq chaînons, de préférence avec deux hétéroatomes (il est souhaitable d'avoir deux atomes d'azote) sont d'un intérêt particulier ;

- Lorsque $Z(R_{10})_r=Z'(R_{11})_s-(R_5)_t$ est électroattracteur (comme dans le cas des hétérocycles à six chaînons comme la pyridine), il convient de noter que l'échange est plus difficile, surtout pour le troisième atome de fluor sur le même carbone. Ceci est particulièrement avantageux dans le cas d'un échange partiel
- 5 sélectif.
- Chaque radical R et R_5 , R_{10} et R_{11} comporte habituellement au plus 30 (dont au plus 20 atomes de carbone), avantageusement 20 (dont au plus 15 atomes de carbone), de préférence 15 atomes de carbone et/ou d'azote (dont au plus 12 atomes de carbone). Le nombre total de carbones des molécules substrats
- 10 dépasse rarement 50, et est avantageusement d'au plus 30.
- R_5 représente un cycle phényle éventuellement substitué, un hétérocycle éventuellement substitué, avantageusement à cinq chaînons, de préférence à deux hétéroatomes (il est souhaitable d'avoir deux atomes d'azote) ;
- Par électrodonneur ou faible électroattracteur, il convient de comprendre aussi
- 15 attracteur ou moins attracteur qu'un dichlorophényle (définition qui convient aussi pour aryle non électroattracteur ou pour un radical arylique riche en électron). Par différence, on déduit la définition "d'électroattracteur" ou de "significativement électroattracteur".
- 20 Pour aider l'homme de métier à déterminer les conditions à choisir suivant les cas rencontrés, on trouvera ci-après des règles empiriques utilisables dans la majorité des situations rencontrées.
- Si l'on désire réaliser des échanges complets il est souhaitable d'utiliser des réactifs forts dans des conditions dures ou très dures. A l'inverse des réactifs
- 25 faibles dans des conditions douces conduisent à des échanges très sélectifs en général à des monoéchanges (conduisant à des produits monofluorés sur le carbone halogénophore). Réactif faible et condition dures ainsi que réactif fort et conditions douces conduisent en général à des résultats intermédiaires.
- Ces règles sont à moduler par l'aptitude des substrats à être substitués. Plus les
- 30 substituants du carbone halogénophore sont globalement donneurs plus le substrat a des facilités à s'échanger (c'est-à-dire plus le nombre final de fluor sur le carbone halogénophore sera facile à atteindre).
- Le paradigme des réactifs faibles est le composé défini triéthylamine, 3 HF
- Le paradigme des réactifs forts est le composé défini pyridine, 10 HF
- 35 conditions douces : θ = point de fusion à 50°C au plus ;
- conditions dures : 50°C à 100°C (ou au point d'ébullition s'il est plus bas à la pression considérée) ;

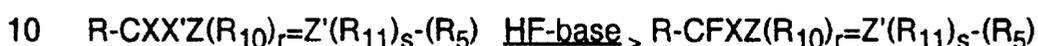
conditions très dures : $\theta = 100$ à 150°C et le cas échéant pressions supérieures à l'atmosphérique ;

la sélectivité vient du fait que en utilisant les réactifs de la présente invention, les échanges sont successifs et plus il y a de fluor sur le carbone Halogénophore plus la réaction est difficile et plus elle est lente.

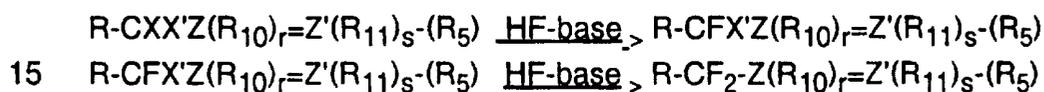
5

Dans le cas où la formule (I) X et X' représentant des halogènes plus lourds que le fluor, on peut expliciter les équations réactionnelles

Réaction conduisant à un fluor sur le carbone Halogénophore :

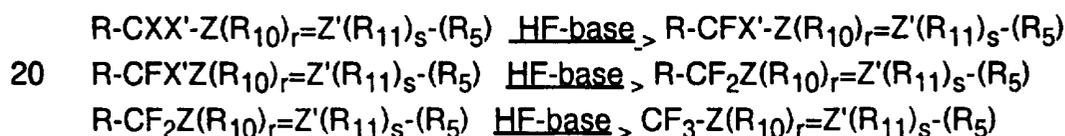


Réactions conduisant à deux fluors sur le carbone Halogénophore :



Et avec R représentant un halogène plus lourd que le fluor

Réactions conduisant à trois fluors sur le carbone Halogénophore :



Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

25 Préparation des Solutions HF - base - Mode opératoire général

Les différents milieux HF - base sont synthétisés comme suit :

30 A x moles d'une base organique (pyridine, triéthylamine, dioxane, ...) ou minérale (KF, bu_4NF , ...) sous agitation (éventuellement refroidies à -20°C) sont ajoutées Y moles d'acide fluorhydrique anhydre goutte à goutte. Après addition de l'acide fluorhydrique anhydre, le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante et utilisé sans aucun traitement. Le complexe HF - base a donc la structure $(\text{HF})_y$ - Base_x .

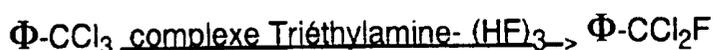
35 Après la réaction, lorsque le brut de fluoration est traité par une phase organique anhydre non miscible avec le milieu HF-Base considéré, mais apte à dissoudre le produit d'arrivée (Par exemple uniquement du CH_2Cl_2 (sans glace ou eau)) 2 phases sont obtenues : la phase la moins polaire (Par exemple CH_2Cl_2) qui

contient le produit obtenu après échange, et la phase la plus polaire "HF - base" qui peut être alors recyclée, après une éventuelle remise au titre initial (en HF) et élimination de l'acide halohydrique dégagé par la réaction (Par exemple par distillation). Ce recyclage est propre au procédé selon la présente invention et est un avantage supplémentaire du procédé.

Exemple N°1 Echange Cl-F à partir du trichlorométhylbenzène

1a) Echange d'un atome de chlore

10 Equation réactionnelle



Mode opératoire utilisé :

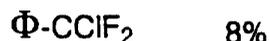
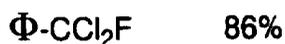
15 1,95 g (0,01 mole) du trichloro-méthyl benzène est additionné à 21 g (0,13 mole) de complexe [HF]₃- triéthylamine à 20°C.

Le milieu réactionnel est ensuite chauffé et agité à 70°C pendant 10h.

20 Le brut réactionnel est alors versé sur un mélange de CH₂Cl₂ (200 ml) et de glace (200g).

La phase organique est lavée 4 fois par 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant (CH₂Cl₂) est évaporé et le résidu est analysé par chromatographie en phase gazeuse et les produits formés sont identifiés par RMN ¹⁹F.

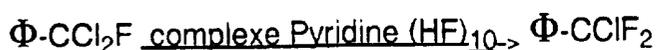
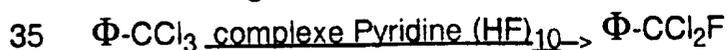
On obtient alors un mélange de 2 produits :



Le taux de transformation du trichlorométhylbenzène est de 100%.

30 Un mono échange d'atome de chlore est donc réalisé dans ces conditions réactionnelles.

1b) Echange de 2 atomes de chlore



Mode opératoire utilisé

1,95 g (0,01 mole) du trichloro-méthyl benzène est additionné à 11,2 g (0,04 mole) de complexe [HF]₁₀- pyridine 1 (préparé à partir de 77,3 g de pyridine et 200 g d'acide fluorhydrique anhydre) refroidi à 0°C.

Le milieu réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 2h.

Le brut réactionnel est alors versé sur un mélange de CH₂Cl₂ (200 ml) et de glace (200g).

La phase organique est lavée 4 fois par 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant (CH₂Cl₂) est évaporé pour fournir une huile qui est analysée par chromatographie en phase gazeuse, la structure des produits étant obtenue par RMN ¹⁹F.

On obtient alors un mélange de 2 produits :

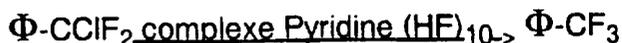
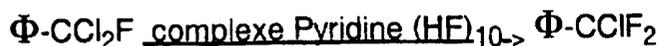
Φ-CClF ₂	92%
Φ-CF ₃	8%

Le taux de transformation du trichlorométhylbenzène est de 100%.

Un di-échange est donc réalisé dans ces conditions réactionnelles.

1c) Echange de trois atomes de chlores

Equations réactionnelles

**Mode opératoire utilisé**

1,95 g (0,01 mole) du trichloro-méthyl benzène est additionné à 11,2 g (0,04 mole) de complexe [HF]₁₀- pyridine 1 (préparé à partir de 77,3 g de pyridine et 200 g d'acide fluorhydrique anhydre) refroidi à 0°C.

Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 50°C et agité pendant 24 heures.

Le brut réactionnel est alors versé sur un mélange de CH₂Cl₂ (200 ml) et de glace (200g).

5 La phase organique est lavée 4 fois par 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant (CH₂Cl₂) est évaporé pour fournir une huile qui est analysée par chromatographie en phase gazeuse, la structure des produits étant obtenue par RMN ¹⁹F.

On obtient alors un mélange de 2 produits :

	Φ -CClF ₂	15%
10	Φ -CF ₃	84%

Le taux de transformation du trichlorométhylbenzène est de 100%.

Un tri-échange est donc réalisé majoritairement dans ces conditions réactionnelles.

15

Les résultats obtenus à partir de trichlorométhylbenzène sont rassemblés dans le tableau suivant.

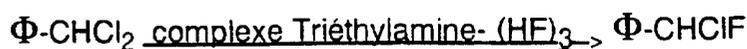
Milieu HF-Base utilisé	Durée	température	Φ -CCl ₃	Φ -CCl ₂ F	Φ -CClF ₂	Φ -CF ₃
[HF] ₃ - triéthylamine	10h00	70°C	-	86 %	8%	0%
[HF] ₁₀ - pyridine 1	2h00	25°C	-	-	92%	8%
[HF] ₁₀ - pyridine 1	24h00	50°C	-	-	15%	84%

20

Exemple N°2 Echange Cl-F à partir du dichlorométhylbenzène

2a) Echange d'un atome de chlore

25 Equation réactionnelle



Mode opératoire utilisé:

30 0,35 g (2,17 mmole) de dichloro-méthyl benzène est additionné à 4,6 g (0,03 mole) de complexe [HF]₃- triéthylamine à 20°C.

Le milieu réactionnel est ensuite chauffé et agité à 70°C pendant 14h.

5 Le brut réactionnel est alors versé sur un mélange de CH₂Cl₂ (50 ml) et de glace (50g).

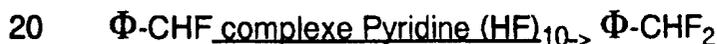
La phase organique est lavée 4 fois par 20 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant (CH₂Cl₂) est évaporé et le résidu est analysé par chromatographie en phase gazeuse et les structures des produits formés sont identifiés par RMN ¹⁹F.

10 On obtient alors majoritairement le composé Φ -CHClF avec une sélectivité de l'ordre de 40%.

Le taux de transformation du dichlorométhylbenzène est de 50%.

15 2b) Echange de 2 atomes de chlore

Equations réactionnelles



Mode opératoire utilisé:

1.6 g (0,01 mole) du dichlorométhylbenzène est additionné à 11,2 g (0,04 mole) de complexe [HF]₁₀- pyridine 1 (préparé à partir de 77,3 g de pyridine et 200 g d'acide fluorhydrique anhydre) refroidi à 0°C.

Le milieu réactionnel est ensuite agité à 25°C pendant 14h.

Le brut réactionnel est alors versé sur un mélange de CH₂Cl₂ (200 ml) et de glace (150g).

30 La phase organique est lavée 4 fois par 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant (CH₂Cl₂) est évaporé et le résidu est analysé par chromatographie en phase gazeuse et les structures des produits formés sont identifiés par RMN ¹⁹F.

On obtient alors majoritairement le composé Φ -CHF₂ avec une sélectivité de 35 l'ordre de 70%.

Le taux de transformation du dichlorométhylbenzène est de 100%.

REVENDICATIONS.

- 5 1. Procédé utile pour la synthèse de dérivés fluorés caractérisé par le fait qu'il comporte une étape dans laquelle un substrat comportant au moins un carbone halogénophore d'hybridation sp^3 porteur d'au moins deux halogènes dont au moins un est un halogène de nombre atomique supérieur à celui du fluor, lequel carbone halogénophore est relié à au moins un atome de faible hybridation
- 10 porteur d'une insaturation, est soumis à l'action d'un réactif comportant au moins un composé défini choisi parmi ceux constitués par l'association d'une base de Bronstedt avec un nombre défini n d'acide fluorhydrique, n étant au moins égal à 3 et au plus à 20, avantageusement à 15, de préférence à 10, avec la condition que ledit carbone halogénophore ne porte pas de chalcogène.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'éventuelle liaison résiduelle du carbone halogénophore étant avantageusement une liaison avec un groupe choisi parmi les groupes électroattracteurs par effet inductif, et parmi les groupes aryle.
- 20 3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation est un atome de carbone d'hybridation sp^2 .
- 25 4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que ledit groupe choisi parmi les groupes électroattracteurs est un halogène.
- 30 5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que ledit carbone halogénophore porte au moins deux halogènes de nombre atomique supérieur à celui du fluor.
- 35 6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que ledit carbone halogénophore porte trois halogènes choisis parmi le chlore et le fluor.
7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation appartient à un cycle aromatique.

8. Procédé selon les revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation appartient à un cycle aromatique riche ou peu appauvri en électron.
- 5
9. Procédé selon les revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation appartient à un cycle aromatique comportant des hétéroatomes.
- 10
10. Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation appartient à un cycle aromatique à cinq ou à six chaînons.
- 15
11. Procédé selon les revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que ledit atome de faible hybridation porteur d'une insaturation appartient à un cycle aromatique comportant cinq autres chaînons carbonés, eux-mêmes éventuellement substitués.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No
PCT/FR 97/00803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07B39/00 C07C17/20 C07C22/08

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)
IPC 6 C07B 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 005 810 A (HOECHST AG) 12 December 1979 see claims ---	1,2
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8430 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 84-185448 XP002022623 & JP 59 104 328 A (HODOGAYA CHEM IND KK) , 16 June 1984 see abstract --- -/--	1,2

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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 1997

Date of mailing of the international search report

11.07.97

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

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No
PCT/FR 97/00803

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);79; VOL.44 (22); PP.3872-81, UNIV. SOUTHERN CALIFORNIA;INST. HYDROCARBON CHEM.; LOS ANGELES; 90007; CA; USA, XP002022622 OLAH G A ET AL: "Synthetic methods and reactions. 63. Pyridinium poly(hydrogen fluoride) (30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions" see page 3878; table XIV -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/FR 97/00803

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);79; VOL.44 (22); PP.3872-81, UNIV. SOUTHERN CALIFORNIA;INST. HYDROCARBON CHEM.; LOS ANGELES; 90007; CA; USA, XP002022622 OLAH G A ET AL: "Synthetic methods and reactions. 63. Pyridinium poly(hydrogen fluoride) (30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions" see page 3878; table XIV -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No
PCT/FR 97/00803

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07B39/00 C07C17/20 C07C22/08

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)
CIB 6 C07B C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 005 810 A (HOECHST AG) 12 Décembre 1979 voir revendications ---	1,2
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8430 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E14, AN 84-185448 XP002022623 & JP 59 104 328 A (HODOGAYA CHEM IND KK) , 16 Juin 1984 voir abrégé --- -/--	1,2

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

30 Juin 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11.07.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonnevalle, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la demande internationale No

PCT/FR 97/00803

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	<p>J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);79; VOL.44 (22); PP.3872-81, UNIV. SOUTHERN CALIFORNIA;INST. HYDROCARBON CHEM.; LOS ANGELES; 90007; CA; USA, XP002022622</p> <p>OLAH G A ET AL: "Synthetic methods and reactions. 63. Pyridinium poly(hydrogen fluoride) (30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions" voir page 3878; tableau XIV</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. de l'Organisation Mondiale de Propriété Intellectuelle No

PCT/FR 97/00803

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0005810 A	12-12-79	DE 2823969 A JP 54157503 A	13-12-79 12-12-79
