



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/10/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/04/26
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/09/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/04/16
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/002947
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/029019
(30) Priorités/Priorities: 1999/10/21 (FR99/13251);
2000/05/24 (FR00/06629)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 307/79* (2006.01),
C07B 37/10 (2006.01), *C07D 333/54* (2006.01)
(72) Inventeur/Inventor:
SCHLAMA, THIERRY, FR
(73) Propriétaire/Owner:
RHODIA CHIMIE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DE TYPE BENZOFURANE OU BENZOTHIOPHENE
(54) Title: METHOD FOR PREPARING A BENZOFURAN OR BENZOTHIOPHENE COMPOUND

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation d'un composé de type benzofurane ou benzothiophène par cyclisation d'un composé aromatique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle benzénique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à ladite chaîne. Le procédé de l'invention est caractérisé par le fait qu'il consiste à effectuer la cyclisation de ce dernier, en présence d'une quantité efficace d'une base de type carbonate, dans un milieu comprenant un anhydride d'acide carboxylique et éventuellement un solvant organique.



(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
26 avril 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/29019 A1(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07D 307/79, 333/54, C07B 37/10

(74) Mandataire: DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude; Direction de la Propriété Industrielle, Rhodia Services, 25, Quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02947

(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.

(22) Date de dépôt international:

23 octobre 2000 (23.10.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/13251 21 octobre 1999 (21.10.1999) FR
00/06629 24 mai 2000 (24.05.2000) FR(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), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): RHO-DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, Quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*): SCHLAMA, Thierry [FR/FR]; 20, Chemin de Parsonge, F-69570 Dardilly (FR).*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, 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 BENZOFURAN OR BENZOTHIOPHENE COMPOUND

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DE TYPE BENZOFURANE OU BENZOTHIOPHENE

(57) Abstract: The invention concerns a novel method for preparing a benzofuran or benzothiophene compound by cyclizing an aromatic compound bearing a side-chain comprising at least two carbon atoms, one of the carbon atoms being bound to the benzene cycle by an oxygen or sulphur atom, the other carbon atom is in carboxylic form and a formyl radical in ortho position relative to said chain. The inventive method is characterised in that it consists in cyclizing the latter in the presence of an efficient amount of a carbonate base in a medium comprising a carboxylic acid anhydride and optionally an organic solvent.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation d'un composé de type benzofurane ou benzothiophène par cyclisation d'un composé aromatique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle benzénique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à ladite chaîne. Le procédé de l'invention est caractérisé par le fait qu'il consiste à effectuer la cyclisation de ce dernier, en présence d'une quantité efficace d'une base de type carbonate, dans un milieu comprenant un anhydride d'acide carboxylique et éventuellement un solvant organique.

WO 01/29019 A1

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE DE TYPE BENZOFURANE
OU BENZOTHIOPHENE.

10 La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation d'un composé de type benzofurane ou benzothiophène par cyclisation d'un composé aromatique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle benzénique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à ladite chaîne.

L'invention vise plus particulièrement la préparation du 2-n-butyl-5-nitrobenzofurane.

20 Des structures de type benzofurane ou benzothiophène se rencontrent dans de nombreuses molécules utilisées dans le domaine pharmaceutique. En particulier, on a décrit dans EP-A-0 471 609, un procédé de préparation de n-butyl-2-nitro-5-benzofurane qui consiste à faire réagir le bromure de 2-hydroxy-5-nitro-benzyltriphénylphosphonium avec le chlorure de pentanoyle en présence de pyridine : le bromure de 2-hydroxy-5-nitro-benzyltriphénylphosphonium étant obtenu à partir du bromure de 2-hydroxy-5-nitrobenzyle et de triphénylphosphine

L'objectif de la présente invention est de fournir un autre procédé de préparation en phase liquide permettant d'obtenir le 5-nitrobenzofurane avec un très bon rendement réactionnel.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention un procédé de préparation d'un composé de type benzofurane ou benzothiophène à partir d'un composé aromatique comprenant un cycle benzénique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle benzénique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à

ladite chaîne. Le procédé est caractérisé par le fait qu'il consiste à effectuer la cyclisation du composé aromatique dans un milieu comprenant un anhydride d'acide carboxylique et en présence d'une base choisie parmi les carbonates, les hydrogénocarbonates métalliques; les hydrogénocarbonates d'ammonium et leurs mélanges.

10 Une variante préférée du procédé de l'invention consiste à préparer le composé de type benzofurane ou benzothiophène à partir d'un composé aromatique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle aromatique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à ladite chaîne en effectuant la cyclisation de ce dernier, en présence d'une quantité efficace d'une base telle que précitée, dans un milieu comprenant un anhydride d'acide carboxylique et en présence d'un solvant organique.

On a trouvé qu'en mettant en œuvre un solvant organique tel que par exemple le diméthylformamide, on facilite la récupération du produit cyclisé tout en permettant de diminuer la quantité d'anhydride d'acide carboxylique mise en œuvre.

20 Le composé de départ aromatique porteur d'un cycle benzénique porte préférentiellement une chaîne latérale et un groupe formyle en position ortho de la chaîne latérale.

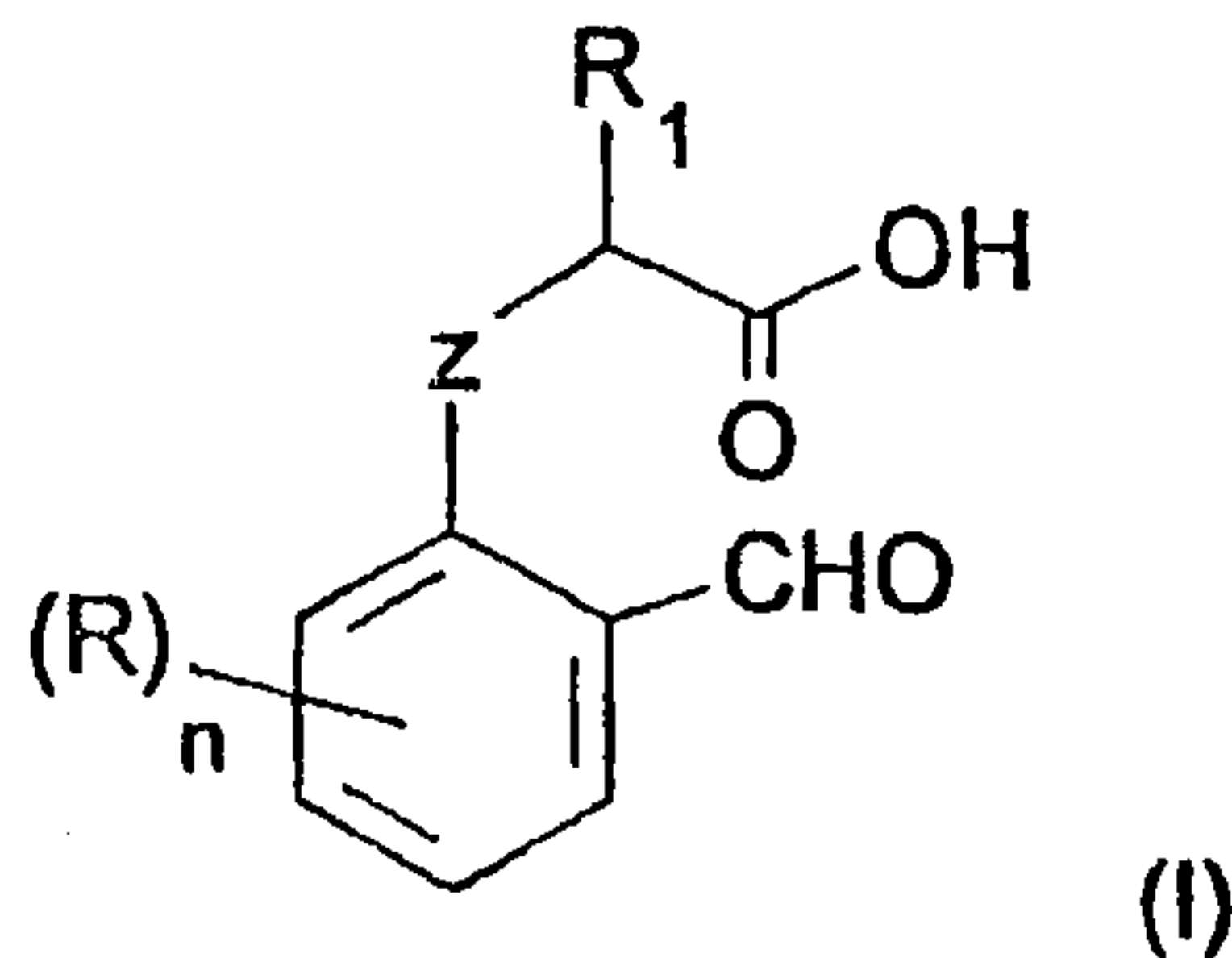
De préférence, la chaîne latérale présente 3 caractéristiques:

- un atome d'oxygène ou de soufre relie la chaîne latérale au cycle benzénique,
- un nombre d'atomes de carbone de 2 enchaînés linéairement intervenant dans le cycle à 5 atomes qui fait également intervenir les 2 atomes de carbone du cycle benzénique,
- un groupe carboxylique ou thiocarboxylique en position β par rapport à l'atome d'oxygène ou de soufre.

Ainsi, le réactif de départ peut être préférentiellement symbolisé par la forme

3

suivante:



dans ladite formule (I) :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe halogénophényle,
- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R représente un atome d'hydrogène,
 - un groupe nitro,
 - un groupe hydroxyle,
 - 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 alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,
 - un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone,
 - un groupe carboxamide,
 - un atome d'halogène, ou
 - un groupe trifluorométhyle,
- n est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3, de préférence, égal à 0,

3a

- lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique forment éventuellement entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

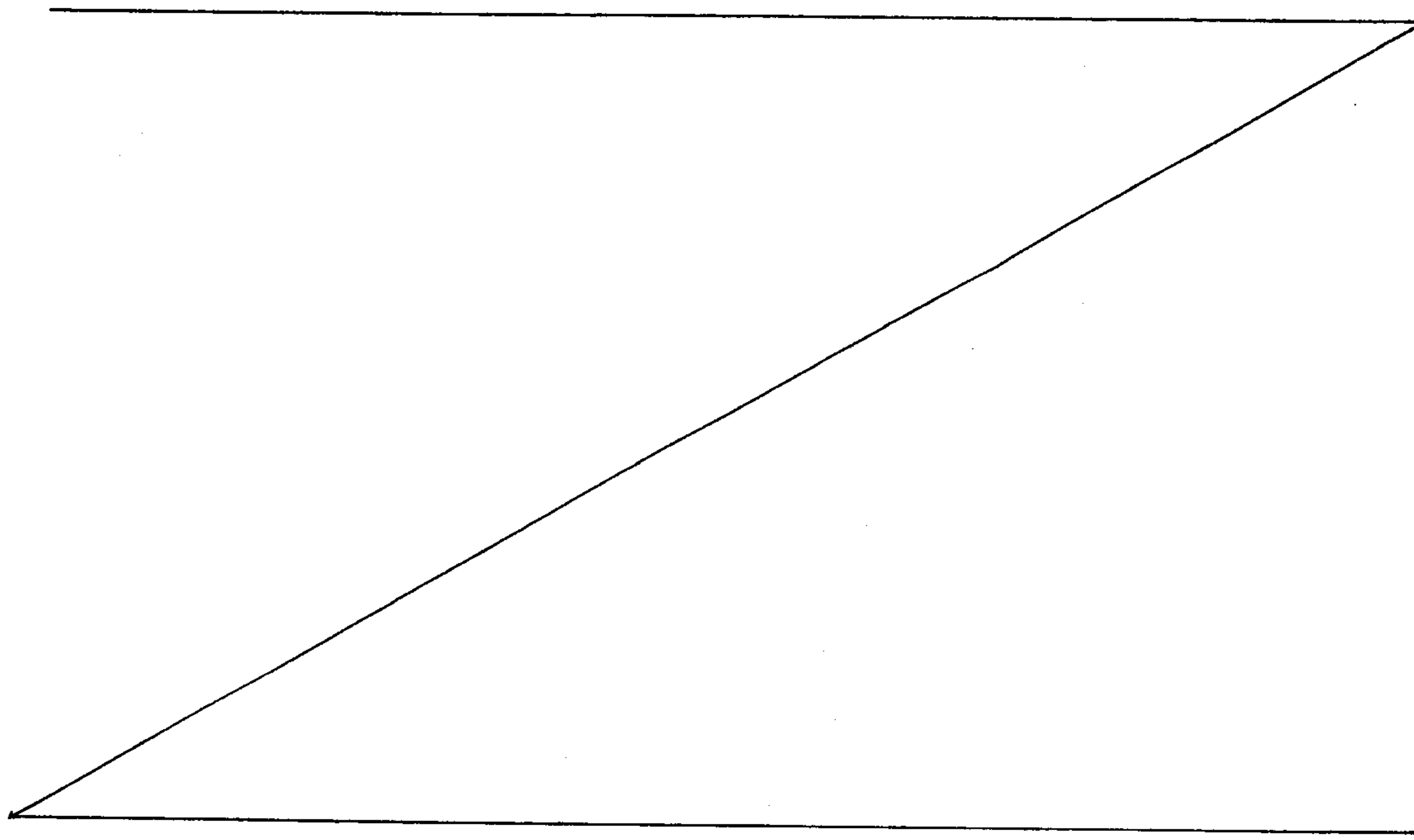
Dans la formule (I), le cycle benzénique peut porter un substituant.

L'invention n'exclut pas la présence sur le cycle benzénique de tout type de substituant dans la mesure où il ne réagisse pas dans les conditions de l'invention.

Lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone. Ainsi, deux groupes R forment avantageusement un cycle benzénique.

Le groupe R_1 est avantageusement un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention n'exclut pas le fait que R_2 représente un autre groupe tel que cycloalkyle, phényle ou arylalkyle mais le groupe R_2 étant éliminé, il est intéressant d'un point de vue économique qu'il soit le plus simple possible par exemple, un groupe alkyle inférieur c'est-à-dire ayant de 1 à 4 atomes de carbone. R_2 peut également représenter un atome d'hydrogène ce qui correspond à la présence d'un groupe carboxylique.



Les substrats préférés du procédé de l'invention répondent à la formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe nitro, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe méthoxy ou éthoxy.

Dans la formule (I), Z représente préférentiellement un atome d'oxygène.

- 5 Dans la formule (I), R peut représenter un groupe nitro de préférence en position méta par rapport au groupe formyle.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue la cyclisation du composé aromatique répondant de préférence, à la formule (I), en présence d'une base qui est choisie parmi les carbonates et/ou hydrogénocarbonates
10 métalliques ou d'ammonium.

Comme bases susceptibles d'être utilisées, on peut mentionner tout particulièrement les carbonates et les hydrogénocarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux. On peut faire appel au carbonate de césium mais l'on préfère le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium.

- 15 Conformément au procédé de l'invention, on effectue la cyclisation du composé aromatique répondant de préférence, à la formule (I), dans un anhydride d'acide carboxylique.

Ce dernier répond plus particulièrement à la formule suivante :



dans ladite formule (VI) :

- R_a et R_b , identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné monovalent, substitué ou non qui peut être un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique
25 saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique,
- R_a et R_b pouvant former ensemble un groupe divalent aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant au moins 2 atomes de carbone.

Les groupes R_a et R_b sont choisis préférentiellement de telle sorte que l'anhydride soit liquide dans les conditions réactionnelles.

- 30 L'anhydride mis en oeuvre peut être cyclique ou non.

Plus précisément, on fait appel à un anhydride cyclique ayant de 5 à 10 atomes dans le cycle ne comprenant pas ou comprenant une double liaison, l'un des atomes pouvant être remplacé par un atome d'oxygène.

- 35 Les anhydrides cycliques mis en oeuvre préférentiellement sont saturés ou comprennent une double liaison et possèdent 5 ou 6 atomes dans le cycle.

Le cycle peut comprendre un ou plusieurs substituants. Comme exemples plus particuliers de substituants, on peut citer, notamment les groupes alkyle,

linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle ou des atomes d'halogène ou un groupe trihalogénométhyle.

Pour ce qui de la mise en oeuvre d'un anhydride non cyclique répondant à la formule (VI), les groupes R_a et R_b , identiques ou différents représentent plus particulièrement :

- un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 24, de préférence, de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples : la chaîne hydrocarbonée pouvant être interrompue par l'un des groupes suivants : -O- ; -CO- ; et/ou porteuse d'un ou plusieurs substituants notamment : -X ; -CX₃; X étant un atome d'halogène.

- un groupe carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone, éventuellement porteur d'un ou plusieurs atomes d'halogène, de préférence, chlore ou brome.

Parmi les groupes précisés, R_a et R_b représentent préférentiellement :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement porteur d'un ou plusieurs atomes d'halogène,
 - un groupe cyclohexyle ou phényle, éventuellement porteur d'un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe trihalogénométhyle,

A titre d'exemples d'anhydrides, on peut citer :

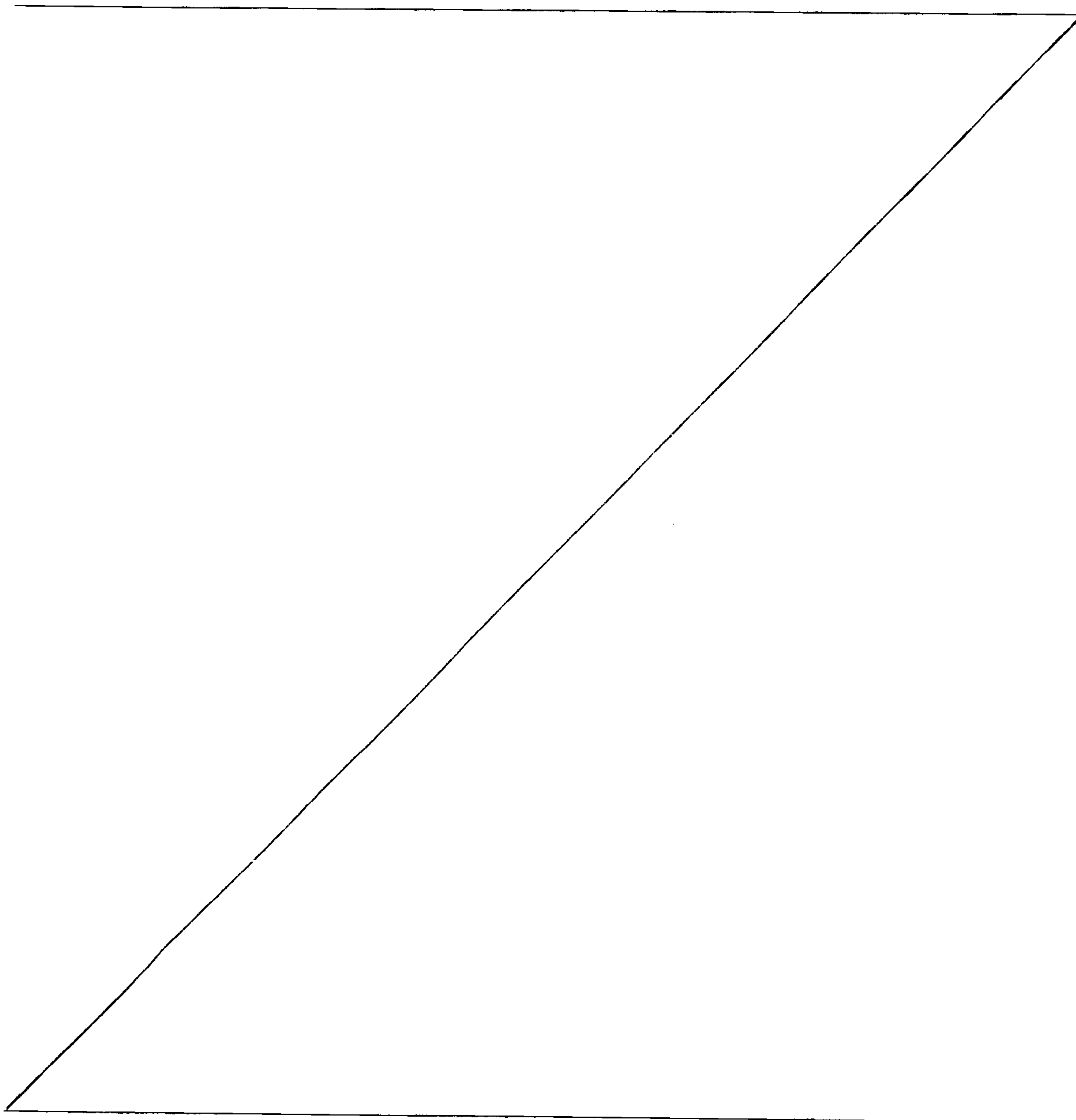
- l'anhydride acétique,
 - l'anhydride propanoïque,
 - l'anhydride isobutyrique,
 - l'anhydride trichloroacétique,
 - l'anhydride trifluoroacétique,
 - l'anhydride benzoïque.

5a

- l'anhydride de monochloroacétyle,
- l'anhydride de dichloroacétyle,
- l'anhydride pivalique.

Parmi les anhydrides précités, l'anhydride acétique est préféré.

L'invention n'exclut pas l'anhydride carboxylique soit engendré dans le milieu, à partir d'un acide carboxylique.



Comme mentionné précédemment, on fait appel dans une variante préférée du procédé de l'invention à un solvant organique.

Plusieurs impératifs président au choix du solvant organique.

Une première caractéristique du solvant organique est qu'il soit stable dans le milieu réactionnel.

Une deuxième caractéristique est que le solvant présente un point d'ébullition élevé, de préférence, supérieur ou égal à 50°C.

Comme exemples de solvants convenant à la présente invention, on peut citer en particulier les hydrocarbures aromatiques, halogénés ou non, les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques, les carboxamides linéaires ou cycliques, le diméthylsulfoxyde; l'hexaméthylphosphotriamide; la tétraméthylurée; les composés nitrés; les nitriles aliphatiques ou aromatiques; la tétraméthylène sulfone; et les mélanges des différents solvants précités.

A titre d'exemples d'hydrocarbures aliphatiques, on peut citer plus les hydrocarbures aromatiques et plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.

En ce qui concerne les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, on peut mentionner plus particulièrement, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le mono- ou dichlorobenzène.

On peut utiliser également à titre de solvants organiques, les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, l'oxyde de dipropyle, l'oxyde de diisopropyle, l'oxyde de dibutyle, le méthyltertiobutyléther, le diméthyléther de l'éthylèneglycol (ou glyme), le diméthyléther du diéthylèneglycol (ou diglyme) ; l'oxyde de phényle ; le dioxane, le tétrahydrofurane (THF).

Comme exemples de solvants organiques aprotiques, plus polaires qui peuvent également être mis en oeuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer plus particulièrement les carboxamides linéaires ou cycliques comme le N,N-diméthylacétamide (DMAC), le N,N-diéthylacétamide, le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) ; le

diméthylsulfoxyde (DMSO) ; l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) ; la tétraméthylurée ; les composés nitrés tels que le nitrométhane, le nitroéthane, le 1-nitropropane, le 2-nitropropane ou leurs mélanges, le nitrobenzène ; les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le benzonitrile, le cyanure de benzyle ; la tétraméthylène sulfone (sulfolane).

Préférentiellement, le solvant organique utilisé est le diméthyl formamide (DMF).

On peut également utiliser un mélange de solvants.

10 Selon le procédé de l'invention, la cyclisation du substrat de départ est conduite en présence d'une base et d'un anhydride d'acide carboxylique.

Plus précisément, la quantité de base exprimée par le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles de substrat de départ répondant préférentiellement à la formule (I) varie entre 0,05 et 1,0 et se situe de préférence, entre 0,1 et 0,2.

La quantité d'anhydride d'acide carboxylique mise en oeuvre est telle que le rapport molaire anhydride d'acide carboxylique/composé de formule (I) varie de préférence, entre 2 et 10.

20 Dans la variante préférée du procédé de l'invention qui consiste à mettre en oeuvre un solvant organique, la quantité d'anhydride d'acide carboxylique mise en oeuvre est telle que le rapport molaire anhydride d'acide carboxylique/composé de formule (I) varie de préférence, entre 1 et 3 et encore plus préférentiellement entre 1 et 2.

Pour ce qui est de la quantité de solvant organique à mettre en oeuvre, elle est déterminée en fonction de la nature du solvant organique choisi.

Elle est déterminée de telle sorte que la concentration du composé organique dans le solvant organique soit de préférence comprise entre 1 et 10 mol/litre, et plus préférentiellement entre 2 et 3 mol/litre.

La réaction de cyclisation du substrat de départ a lieu à une température qui est avantageusement située entre 50°C et 160°C, de préférence, entre 100°C et 140°C.

La réaction de cyclisation est généralement mise en oeuvre sous pression

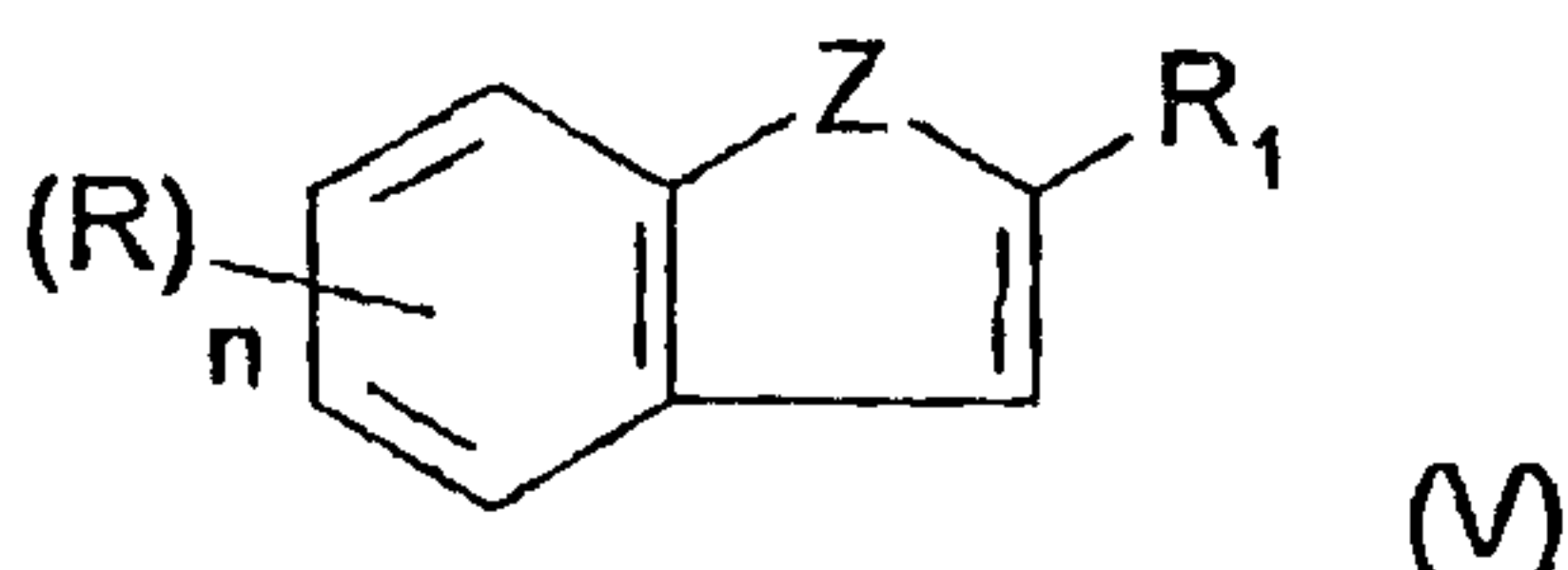
atmosphérique mais de préférence, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en oeuvre.

L'ordre de mise en oeuvre des réactifs n'est pas critique. Une variante préférée consiste à charger le solvant organique si présent, le substrat, l'anhydride carboxylique et ensuite la base et l'on chauffe à la température souhaitée.

En fin de réaction, on obtient le produit cyclisé qui répond préférentiellement à la formule (V) suivante :

10



dans ladite formule (V), R, R₁, Y et n ont la signification donnée précédemment.

On récupère le composé de type benzofurane ou benzothiophène selon les techniques classiques utilisées, notamment par distillation et/ou par extraction.

On peut, par exemple, distiller le solvant organique si présent, l'anhydride d'acide carboxylique et l'acide carboxylique formé.

20

On peut alors introduire un solvant d'extraction du composé cyclisé. Comme exemples plus spécifiques, on peut mentionner les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non. On peut citer notamment le dichlorométhane, le dichloroéthane, le méthylcyclohexane ou l'éther de pétrole.

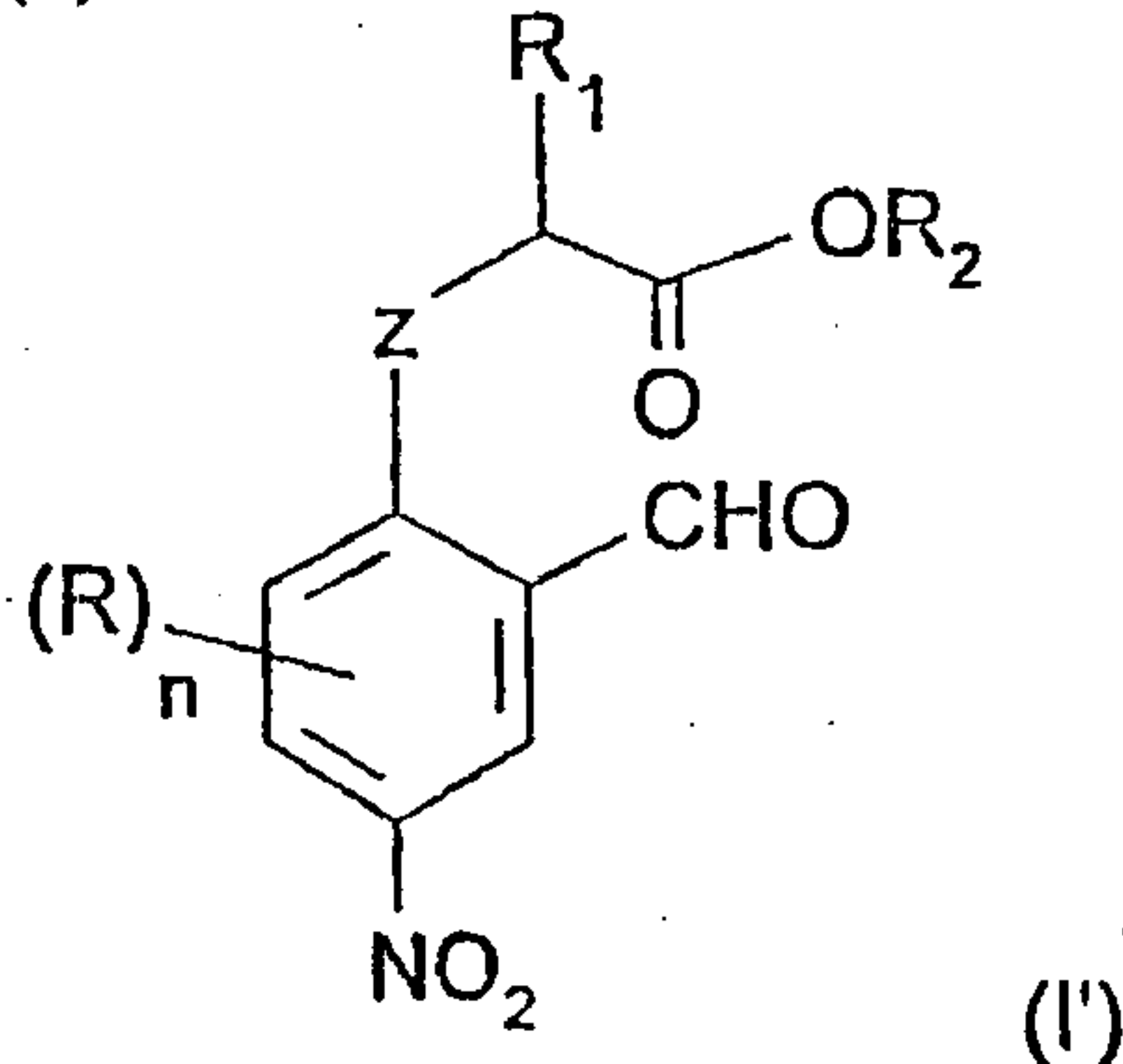
La quantité mise en oeuvre est du même ordre de grandeur que celle du solvant organique.

On sépare les phases aqueuse et organique et l'on traite cette dernière par une solution aqueuse basique, de préférence, une solution aqueuse de soude diluée (5 à 10 %) de telle sorte que le pH se situe entre 6 et 8.

On effectue de un à plusieurs lavages (par exemple 3) et l'on finit généralement par un lavage à l'eau.

On récupère le produit cyclisé après élimination du solvant organique d'extraction.

Le procédé de l'invention peut s'appliquer aussi bien à des substrats connus décrits dans la littérature qu'à des substrats nouveaux décrits ci-après et qui répondent à la formule (I') suivante :



10 dans laquelle :

- R₁ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe halogénophényle,
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone qui peut être un groupe alkyle linéaire ou ramifié, un groupe cycloalkyle, un groupe phényle ou un groupe phénylalkyle,
- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R représente un atome d'hydrogène,

un groupe hydroxyle,

un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de

20 carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,

un groupe alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,

un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone,

un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone,

un groupe carboxamide,

un atome d'halogène, ou

9a

un groupe trifluorométhyle,

- n est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3, de préférence, égal à 0,
- lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique forment éventuellement entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

Dans la formule (I'), le cycle benzénique peut porter un substituant.

Les composés préférés du procédé de l'invention répondent à la formule (I') dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe méthoxy ou éthoxy.

10

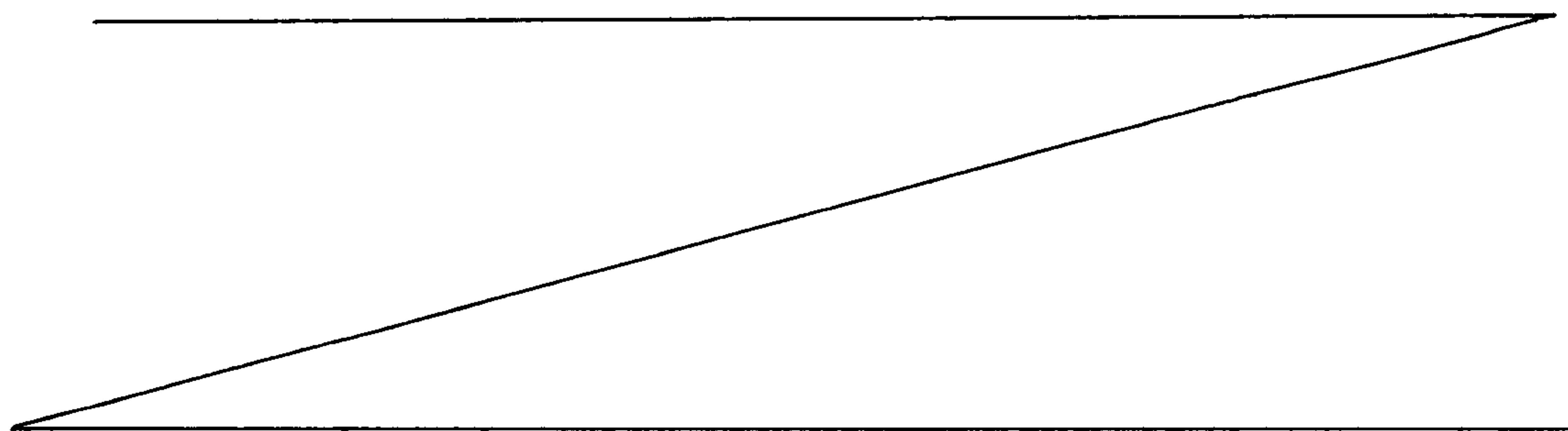
Lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone. Ainsi, deux groupes R forment avantageusement un cycle benzénique.

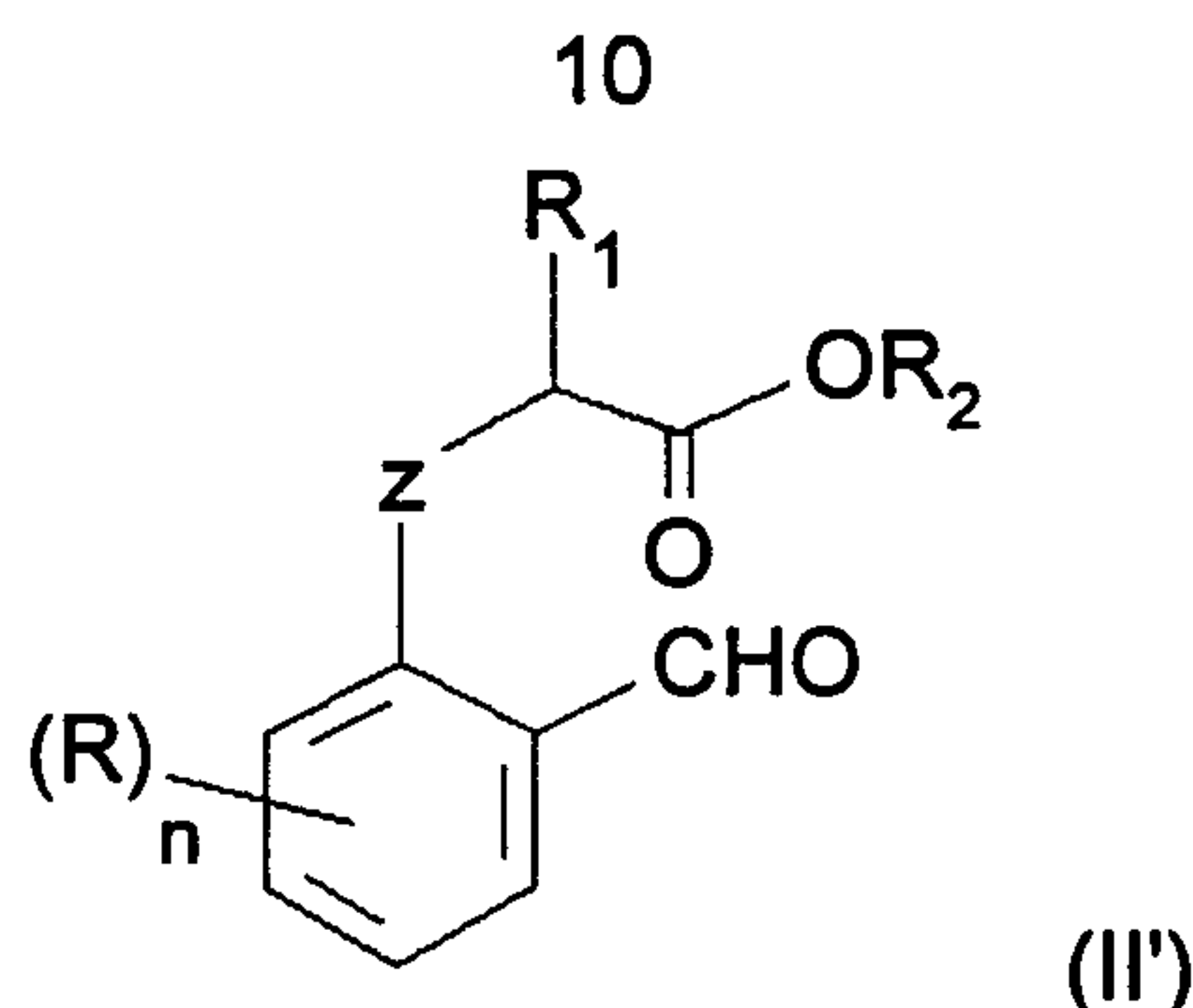
Le groupe R_1 est avantageusement un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention n'exclut pas le fait que R_2 représente un autre groupe tel que cycloalkyle, phényle ou arylalkyle mais le groupe R_2 étant éliminé, il est intéressant d'un point de vue économique qu'il soit le plus simple possible par exemple, un groupe alkyle inférieur c'est-à-dire ayant de 1 à 4 atomes de carbone. R_2 peut également représenter un atome d'hydrogène ce qui correspond à la présence d'un groupe carboxylique.

20

Le composé nitroaromatique de formule (I') peut être obtenu selon un procédé qui consiste à effectuer la nitration sélective en position 4 d'un composé aromatique répondant à la formule (II') :

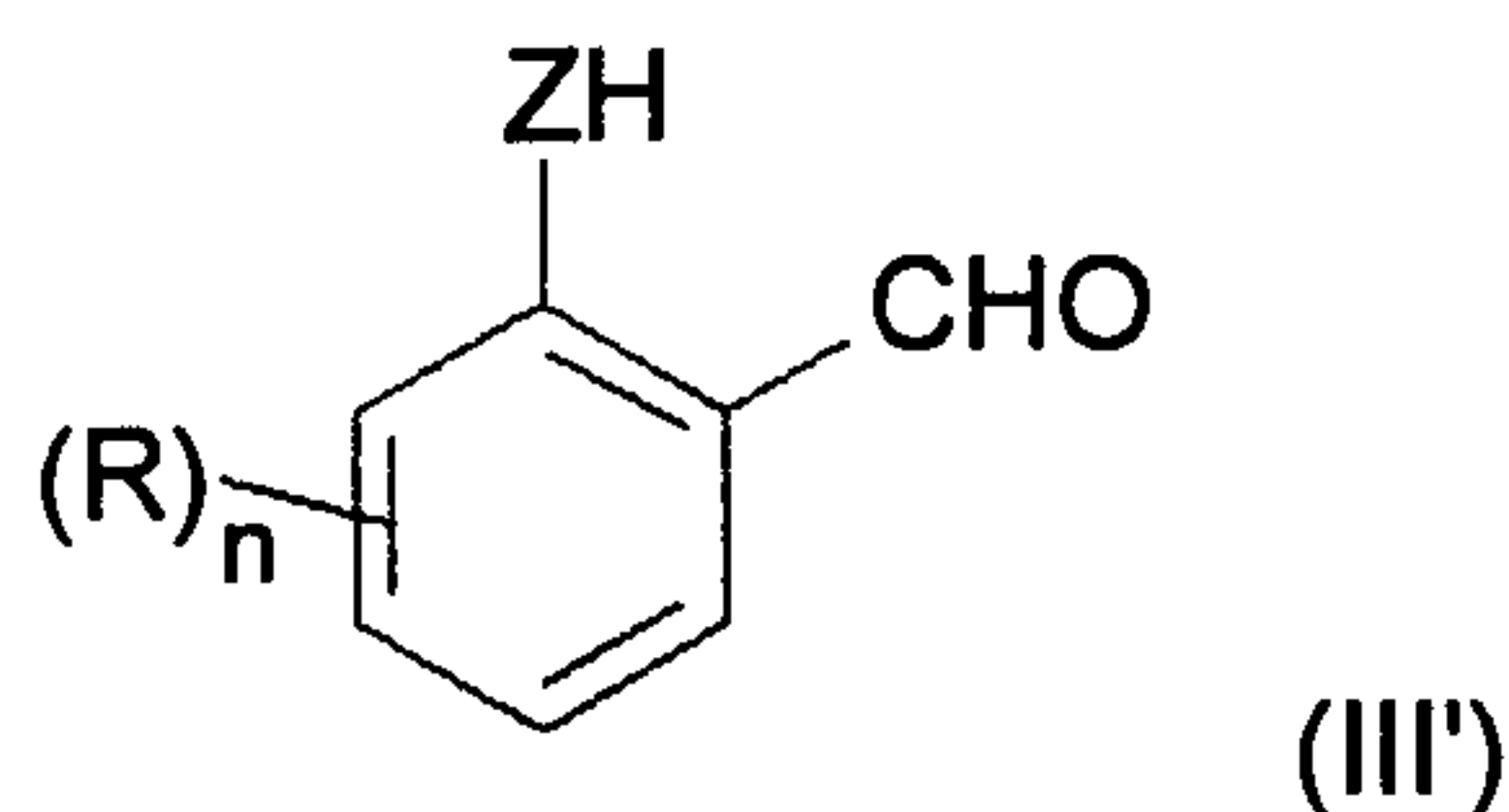




dans ladite formule (II'), R, R₁, R₂, Z et n ont la signification donnée précédemment.

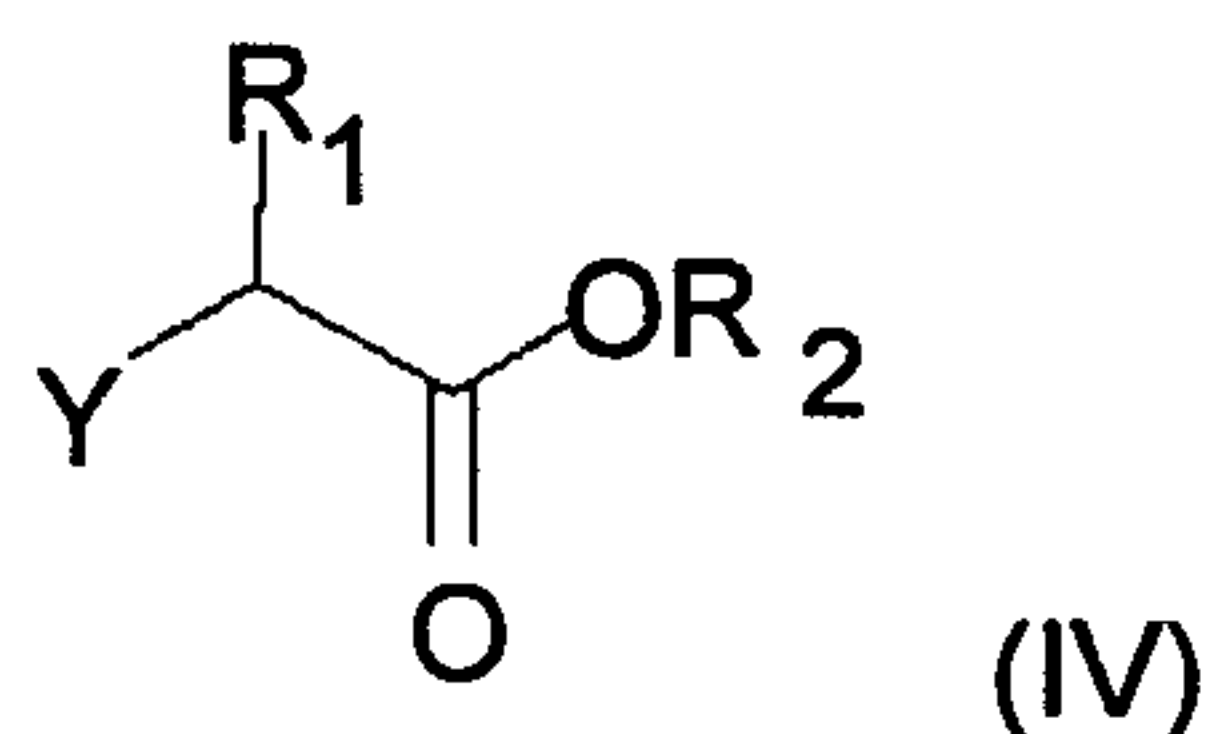
Le composé aromatique de formule (II') peut être obtenu selon un procédé qui consiste à faire réagir :

- un composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde de formule (III') :



dans ladite formule (III'), R, Z et n ont la signification donnée précédemment,

- et un acide carboxylique ou dérivé de formule (IV) :



dans ladite formule (IV) :

- 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,
- R₁, R₂ ont la signification donnée précédemment.

Dans la formule du groupe ester sulfonique, R est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. 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 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.

Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, les atomes d'halogène, brome, chlore ou iode et de préférence un atome de brome ou de chlore.

Conformément au procédé de l'invention, on part d'un nouvel intermédiaire de fabrication répondant à la formule (I').

On peut préférentiellement effectuer avant la cyclisation, la saponification du composé de formule (I') lorsqu'il comprend à titre du groupe COOR_2 , une fonction ester au lieu d'une fonction carboxylique COOH .

10 Il peut être obtenu selon une réaction de nitration sélective en position 4 d'un composé répondant à la formule (II') O- ou S-alkylé, par réaction de ce dernier avec une source de NO_2^+ , en présence d'acide sulfurique : la réaction pouvant être conduite ou pas dans un solvant organique.

A cet effet, on fait réagir ledit composé avec une source de NO_2^+ .

Ainsi, on peut partir du dioxyde d'azote NO_2 , de l'anhydride azoteux N_2O_3 , du peroxyde d'azote N_2O_4 , de l'oxyde d'azote NO associé à un agent oxydant tel que, par exemple, l'acide nitrique, le dioxyde d'azote ou l'oxygène. Dans le cas où le réactif est gazeux dans les conditions réactionnelles, on le fait buller dans le milieu.

20 On peut également faire appel à l'acide nitreux, à un sulfate de nitrosyle ou nitrose ou à un sel nitreux, de préférence un sel de métal alcalin, et encore plus préférentiellement, le sodium associé à un agent oxydant, de préférence l'acide nitrique.

Il est également possible de mettre en oeuvre des nitrites d'alkyle associés à un agent oxydant et plus particulièrement ceux répondant à la formule (VII) :



dans ladite formule (VII), R_a représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 atomes de carbone.

La quantité de source de NO_2^+ est au moins égale à la quantité stoechiométrique du composé aromatique O- ou S-alkylé. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles de source de NO_2^+ et le nombre de moles de composé aromatique O- ou S-alkylé est compris avantageusement entre 1,0 et 1,2.

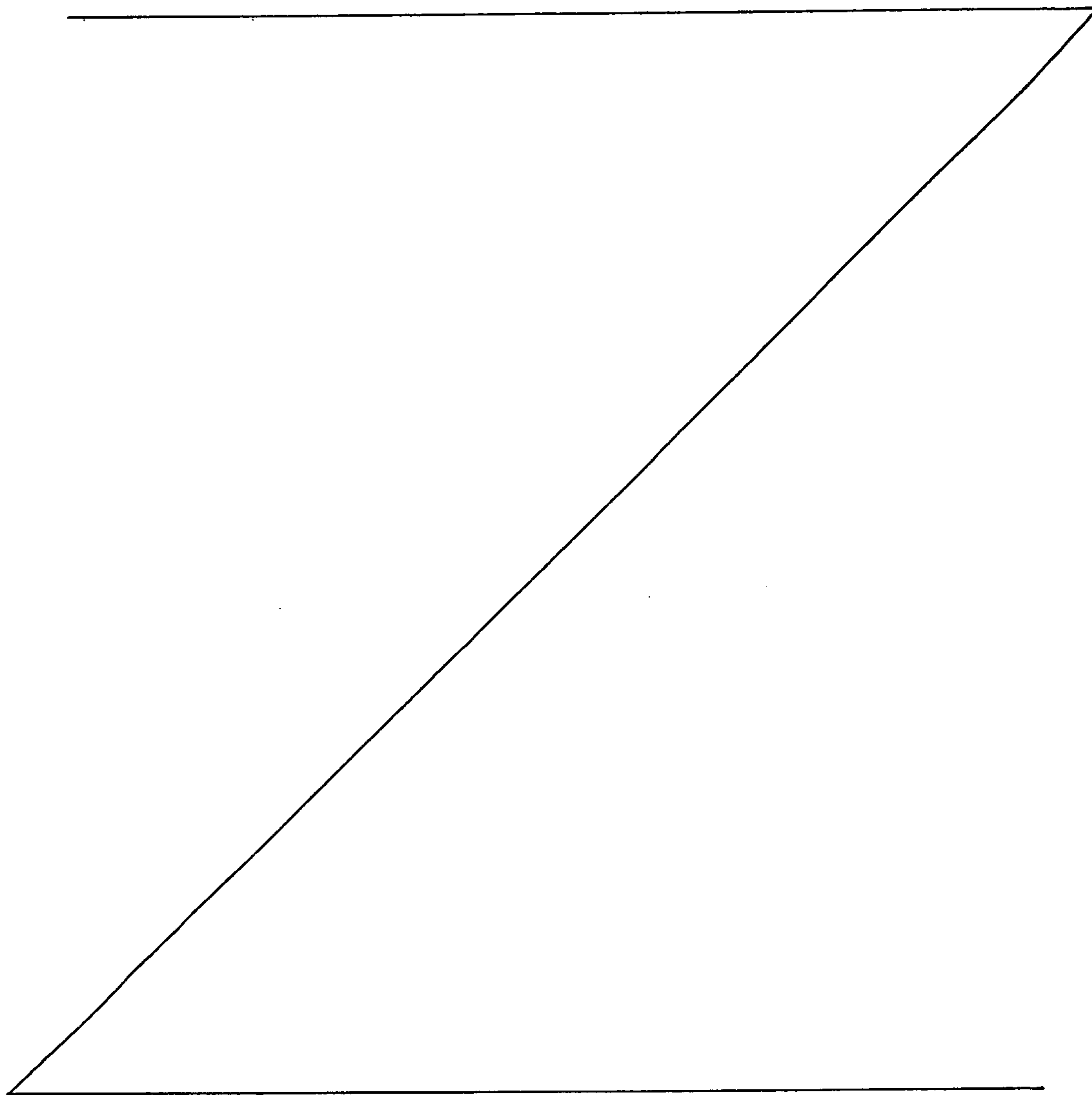
11a

On fait appel préférentiellement à une solution d'acide nitrique concentrée ayant une concentration préférentielle comprise entre 70 et 99 %.

Comme mentionné précédemment, la source de NO_2^+ est associée à l'acide sulfurique.

Une variante du procédé de l'invention consiste à faire appel à un mélange sulfonitrique (mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique comprenant de 50 à 98 % en poids d'acide nitrique).

La quantité d'acide nitrique exprimée par le rapport molaire composé aromatique O- ou S-alkylé/acide nitrique varie généralement entre 0,9 et 1,1, de préférence, entre 0,95 et 1,05.



La quantité d'acide sulfurique exprimée par le rapport molaire composé aromatique O- ou S-alkylé/acide sulfurique varie généralement entre 0,9 et 1,1, de préférence, entre 0,95 et 1,05.

La concentration en acide sulfurique est avantageusement comprise entre
5 50 % et 98 %.

A cet effet, on fait appel à l'acide nitrique ou à un précurseur de l'acide nitrique tel que par exemple le peroxyde d'azote.

La réaction de nitration peut être éventuellement conduite dans un solvant organique qui soit inerte dans les conditions réactionnelles.

10 Comme exemples plus particuliers de solvants organiques, on peut citer les hydrocarbures halogénés aliphatiques et plus particulièrement, les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le tétrachlorométhane, l'hexachloroéthane ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane le 1,2-dichloroéthane.

15 Le dichlorométhane est le solvant préféré.

En ce qui concerne la concentration du composé aromatique O- et S-alkylé, dans le milieu réactionnel, elle est de préférence comprise entre 0,2 et 3 mol/l et de préférence entre 0,3 et 1,5 mol/l.

Celui-ci est introduit généralement sous forme liquide.

20 La réaction est avantageusement effectuée à une température se situant entre - 5°C et 10°C et sous atmosphère de gaz inertes.

Le procédé de l'invention est généralement mis en oeuvre sous pression atmosphérique.

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

Plusieurs modes de mises en oeuvre peuvent être envisagés.

30 Une première variante consiste à charger d'abord la solution d'acide sulfurique puis d'ajouter ensuite en parallèle le composé aromatique O- ou S-alkylé et l'acide nitrique.

Selon une autre variante, on introduit la solution d'acide sulfurique et l'acide nitrique puis l'on ajoute le composé aromatique O- ou S-alkylé, de préférence par portions ou de manière continue par coulée.

35 Une autre variante réside dans le fait d'introduire en parallèle, sur un pied de cuve, le composé aromatique O- ou S-alkylé d'un côté et l'acide sulfurique et l'acide nitrique de l'autre.

La réaction dure avantageusement entre 3 et 10 heures.

En fin de réaction, on obtient le produit désiré répondant à la formule (I').

On récupère le produit selon les techniques classiques utilisées dans le domaine technique.

On peut en particulier effectuer une hydrolyse à l'eau, de préférence, avec
5 de la glace mise en oeuvre à raison par exemple de 100 à 150 % du poids du composé de formule (I').

On obtient un solide qui est séparé selon les techniques classiques de séparation solide/liquide, de préférence, par filtration.

On obtient ainsi le produit souhaité.

10

Le composé de formule (II') qui intervient dans la préparation du composé de formule (I') peut être obtenu notamment selon une réaction de O- ou S-alkylation d'un composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde de formule (III') avec un acide carboxylique ou dérivé de formule (IV).

15

Un mode de réalisation consiste à faire réagir un composé aromatique de formule (III') avec un acide carboxylique ou dérivé de formule (IV) : la réaction étant conduite en présence d'une base, de préférence dans un solvant organique.

Parmi les composés de formule (III'), l'aldéhyde salicylique est préféré.

20

Pour ce qui est du composé de formule (IV), on fait appel préférentiellement au 2-bromohexanoate de méthyle ou d'éthyle.

Le rapport molaire entre le composé de formule (III') et le composé de formule (IV) est avantageusement choisi entre 1 et 1,2.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de type
25 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde de formule (III') sous forme salifiée et l'acide carboxylique ou dérivé de formule (IV), dans un solvant organique tel que défini.

On peut faire appel à une forme salifiée d'un composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde préparée extemporanément mais il est également possible de le préparer in situ en faisant réagir le composé de type 2-hydroxy-
30 ou 2-thiobenzaldéhyde et la base.

Intervient donc, dans le procédé de l'invention, une base qui peut être minérale ou organique.

Conviennent particulièrement bien à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les bases minérales telles que les sels de métaux alcalins ou
35 alcalino-terreux, de préférence, un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux qui peut être l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de calcium ; un carbonate ou hydrogénocarbonate d'un métal alcalin, de préférence, le carbonate de sodium.

Il est également possible de faire appel à une base organique telle qu'un hydroxyde d'ammonium quaternaire ou à une amine.

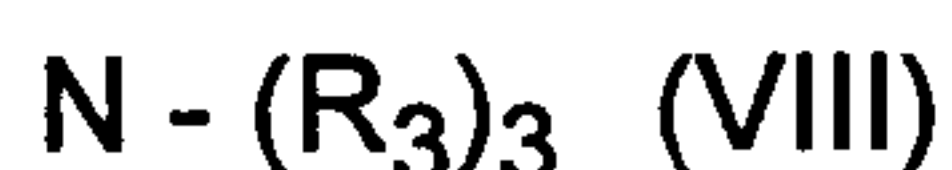
Comme exemples d'hydroxyde d'ammonium quaternaire, on met en oeuvre préférentiellement, les hydroxydes de tétralkylammonium ou de
5 trialkylbenzylammonium dont les groupes alkyle identiques ou différents représentent une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone.

On choisit préférentiellement l'hydroxyde de tétraméthylammonium, l'hydroxyde de tétraéthylammonium ou l'hydroxyde de tétrabutylammonium.

10 Il est également possible selon l'invention d'avoir recours à des hydroxydes de trialkylbenzylammonium et notamment à l'hydroxyde de triméthylbenzylammonium.

Comme exemples d'amines, on peut mentionner entre autres les amines tertiaires.

15 Parmi les bases utilisables, il convient de citer les amines tertiaires et plus particulièrement celles répondant à la formule générale (VIII)



dans laquelle :

- les groupes R_3 , identiques ou différents, représentent des restes
20 hydrocarbonés ayant de 1 à 20 atomes de carbone, tels que des groupes alkyle, cycloalkyle, aryle ou hétérocyclique ;
- 2 groupes R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle ayant 4 à 6 atomes.

Plus particulièrement :

- 25 - les symboles R_3 représentent un groupe alkyle ayant 1 à 10 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle ou un groupe pyridinyle ;
- 2 groupes R_3 forment ensemble et avec l'atome d'azote un cycle pipéridine ou pyrrolidine.

30 A titre d'exemples de telles amines, on peut citer la triéthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpipéridine, la N-méthylpyrrolidine, la 1,2-
35 diméthylpyrrolidine.

Pour des considérations économiques, on choisit parmi toutes les bases, préférentiellement le carbonate de sodium ou de potassium.

Bien que la forme de mise en oeuvre de la base est sous forme solide, on peut également faire appel à une base en solution. La concentration de la solution basique de départ n'est pas critique. La solution d'hydroxyde de métal alcalin mise en oeuvre a une concentration généralement comprise entre 10 et 50 % en poids.

La quantité de base introduite dans le milieu réactionnel tient compte de la quantité nécessaire pour salifier la fonction hydroxyle ou thiol du composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde.

Généralement, la quantité de base exprimée par rapport au composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde varie entre 90 et 120 % de la quantité stoechiométrique.

On peut effectuer la salification du groupe hydroxyle ou thiol du substrat de départ de formule (III') éventuellement dans une étape préalable. On peut donc salifier le composé de formule (III') soit en introduisant la base puis en la faisant réagir à une température avantageusement comprise entre 0°C et 100°C, de préférence, entre 25°C et 50°C, soit en introduisant la base en même temps que le composé de formule (IV)

Conformément à l'invention, la réaction de O- ou S-alkylation est conduite avantageusement en phase liquide comprenant le composé de formule (III') et le composé de formule (IV), en présence d'une base.

L'un des réactifs de départ peut servir de solvant réactionnel mais il est également possible de faire appel à un solvant organique.

On choisit un solvant organique, moins activé que le substrat de départ et qui de préférence le solubilise.

Comme exemples de solvants convenant à la présente invention, on peut citer en particulier les hydrocarbures aromatiques, halogénés ou non, les éthers oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques. Des exemples de tels solvants sont donnés ci-dessus.

Comme exemples de solvants organiques aprotiques, plus polaires qui peuvent également être mis en oeuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer plus particulièrement les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le benzonitrile ; les carboxamides linéaires ou cycliques comme le N,N-diméthylacétamide (DMAC), le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP).

Les solvants préférés sont le DMAC ou le DMF.

On peut également utiliser un mélange de solvants organiques.

En ce qui concerne la concentration du composé de type 2-hydroxy- ou 2-thiobenzaldéhyde dans le milieu réactionnel, elle est de préférence comprise entre 2 % et 50 % en poids.

Une variante du procédé de l'invention consiste à ajouter des ions iodure afin d'accélérer la réaction. Ainsi, on peut faire appel notamment à des iodures de métaux alcalins, de préférence l'iodure de potassium ou à des iodures de tétralkylammonium, de préférence l'iodure de tétrabutylammonium.

La quantité de iodure mise en jeu, exprimée par le rapport entre le nombre de moles de sel iodé et le nombre de moles de composé de formule (III') peut varier entre 0,05 et 0,2.

La température de la réaction du composé aromatique de formule (III') avec un acide carboxylique ou dérivé de formule (IV) est avantageusement comprise entre 0°C et 100°C, de préférence, entre 25°C et 50°C.

La réaction a lieu généralement sous pression atmosphérique.

Selon une variante préférée du procédé de l'invention, on conduit le procédé de l'invention, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut 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 oeuvre.

Un mode de réalisation de l'invention consiste à charger tous les réactifs, la base, le solvant organique éventuellement les ions iodure.

On porte le milieu à la température réactionnelle choisie.

Comme mentionné précédemment, on peut effectuer la salification dans une étape préalable et introduire le composé de formule (III') la base et le solvant organique, porter le milieu à la température choisie puis ajouter le composé de formule (IV) et éventuellement des ions iodure puis on chauffe.

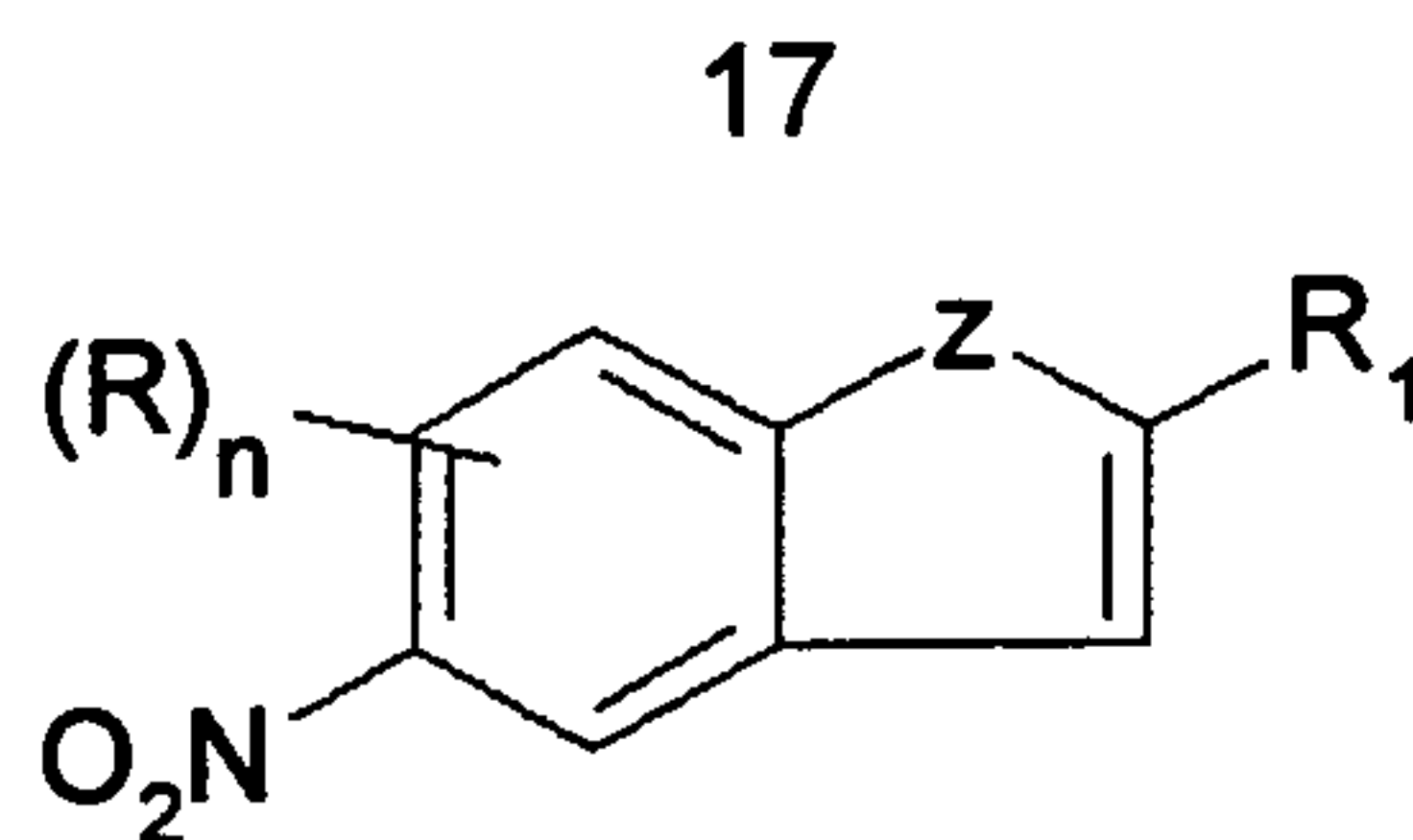
On obtient le produit désiré qui répond à la formule (II').

On récupère le produit obtenu d'une manière classique.

On peut par exemple éliminer les sels formés au cours de la réaction par addition d'eau et extraire ledit produit en phase organique, dans un solvant adéquat par exemple l'éther isopropylique.

Le solvant organique peut être éliminé d'une manière classique par évaporation.

On effectue la cyclisation du composé de formule (I') selon le procédé de l'invention pour obtenir un composé hétérocyclique répondant à la formule générale (V') :



(V')

dans la formule (V'), R, R₁, Z et n ont la signification donnée précédemment.

Quand le composé de formule (I') comprend à titre de groupe COOR₂, une fonction ester au lieu d'une fonction carboxylique, il est nécessaire d'effectuer au préalable une étape de saponification, avant d'effectuer la cyclisation. Selon une autre variante, il est possible d'effectuer de la même manière, la saponification si nécessaire du composé de formule (II'), avant l'opération de nitration.

A cet effet, on fait donc réagir le composé de formule (I') avec une base en milieu hydro-organique.

Comme base, on fait appel préférentiellement à la soude ou à la potasse qui sont mises en oeuvre sous la forme de paillettes ou de solutions concentrées, par exemple à 40 % pour la soude.

La quantité de base mise en oeuvre exprimée par le rapport entre le nombre de moles du composé de formule (I') et le nombre de moles de base est choisie de préférence entre 1 et 5 et plus préférentiellement entre 1 et 2.

La base est solubilisée en milieu aqueux ou hydro-organique.

On fait appel de préférence à un solvant organique polaire.

Comme exemples de solvants organiques convenant à la présente invention, on peut citer plus particulièrement les alcools aliphatiques tels que l'éthanol, le propanol, le butanol, le pentanol, l'éthylène glycol ; les alcools cycloaliphatiques, notamment le cyclohexanol et les alcools arylaliphatiques, plus particulièrement l'alcool benzylique. On peut également envisager les éthers monométhylique, monoéthylique, monopropylique, monobutylique, de l'éthylène glycol vendus sous la dénomination commerciale de Cellosolves®.

La concentration du composé de formule (I') dans le milieu réactionnel (eau + solvants organiques) varie avantageusement entre 5 et 50 %, de préférence, entre 5 et 20 % en poids.

Le rapport volumique entre le solvant organique et l'eau peut varier, par exemple, entre 0,1 et 0,9, et il se situe de préférence, vers 0,1 et 0,2.

Le choix du solvant organique et du rapport eau/solvant organique est déterminé de telle sorte que la solution obtenue soit homogène.

On effectue la réaction de saponification à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, préférentiellement à une température voisine de 50°C. Par température

ambiante, on entend généralement une température comprise entre 15°C et 25°C.

Selon un mode de réalisation pratique de l'invention, on introduit le composé de formule (I') dans le milieu aqueux ou hydro-organique puis l'on additionne la base puis l'on amène le milieu réactionnel à la température choisie.

En fin de réaction, si nécessaire, on neutralise l'excès de base par une solution acide, de préférence, une solution d'acide minéral ou d'un sel minéral, tel que par exemple, l'acide chlorhydrique ou le chlorure d'ammonium.

Le produit obtenu précipite puis on le sépare selon les techniques classiques de séparation solide/liquide, de préférence, par filtration.

On effectue alors la cyclisation conformément au procédé de l'invention.

On obtient un dérivé de type benzofurane ou benzothiophène nitré en position 5 et répondant à la formule (V').

Le procédé de l'invention est particulièrement adapté à la préparation du 2-n-butyl-5-nitrobenzofurane.

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

Exemple 1

Préparation du 5-nitro-2-butylbenzofuranne.

Dans un réacteur de 200 ml contenant 80 g d'anhydride acétique on charge 23,4 g d'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)hexanoïque et 2,3 g de carbonate de potassium.

Le mélange réactionnel est chauffé sous atmosphère d'azote au reflux, à une température voisine de 130°C, pendant 5 heures.

Après retour à une température voisine de 25°C, le milieu est extrait par 15 fois 50 ml d'éther de pétrole (40-65 °C).

Les phases organiques collectées sont lavées par 300 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (10 %) et séchées sur sulfate de magnésium.

On obtient ainsi, après évaporation des solvants sous pression réduite, 11,2 g de 5-nitro-2-butylbenzofuranne (RR pondéral = 62 %) sous forme d'une huile jaune (pureté RMN = 95 %)

Son spectre RMN est le suivant :

RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ 0,91 (t, 3H, CH_3) ; 1,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=}$) ; 6,81 (s, 1H, CH=) ; 7,71 (d, $J=9$

Hz, 1H, ArH) ; 8,12 (dd, J= 9 Hz, J= 2,5 Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH). La pureté du produit est estimée supérieure à 95 % molaire.

Exemple 2

5 Préparation du 5-nitro-2-butylbenzofuranne, en présence d'un solvant organique.

Dans un réacteur de 200 ml contenant 40,9 g de diméthylformamide et 25,1 g d'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque (0,1 mol), on charge 15,3 g d'anhydride acétique (0,15 mol), et 2,63 g de carbonate de potassium
10 (0,019 mol).

Le milieu réactionnel est chauffé sous atmosphère d'azote à une température voisine de 135°C pendant 5 heures.

Après retour à une température voisine de 25°C, le milieu est chauffé progressivement entre 40°C et 120°C sous 23 mbar pour distiller le
15 diméthylformamide, l'acide acétique et l'anhydride acétique.

Il reste dans le réacteur une masse réactionnelle épaisse mais agitable.

A ce milieu, est ajouté 50 ml de dichlorométhane.

L'ensemble est lavé successivement par 3 fois 25 ml d'une solution aqueuse de soude à 5 % puis 25 ml d'eau.

20 Le dichlorométhane est distillé à pression atmosphérique pour conduire à 15,8 g de 5-nitro-2-butylbenzofuranne (RR pondéral = 72,1 %) sous la forme d'une huile jaune.

La pureté déterminée par RMN est de 95 % et par chromatographie en phase gazeuse de 99,6 %.

25 Son spectre RMN est le suivant :

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ 0,91 (t, 3H, CH₃) ; 1,37 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 1,67 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,81 (m, 2H, CH₂-C=) ; 6,81 (s, 1H, CH=) ; 7,71 (d, J= 9 Hz, 1H, ArH) ; 8,12 (dd, J= 9 Hz, J= 2,5 Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (d, J= 2,5 Hz, 1H, ArH).

30

Exemple 3

Préparation de l'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque.

L'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque peut être préparé de la manière suivante :

35 Dans un réacteur tétracol de 250 ml, muni d'une agitation pale Téflon demi lune, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition de 50 ml, d'un réfrigérant à serpentín et d'une arrivée d'azote, on charge successivement 29,5 g de 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoate de méthyle, 148 ml d'eau.

On ajoute en 20 minutes, 8,4 g d'une solution aqueuse à 50 % d'hydroxyde de sodium.

Après 15 minutes sous agitation à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est chauffé pendant 2 heures aux environs de 50°C.

- 5 Le milieu limpide obtenu de couleur rouge est partiellement évaporé (50 ml) sous pression réduite (20 mm Hg) pour éliminer le méthanol formé puis redilué par 50 ml d'eau.

- Le pH du milieu réactionnel est amené au voisinage de 1,8 par addition lente de 10,8 g d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température au
10 voisinage de 45°C sous agitation.

Après une heure sous agitation, la température du milieu est portée au voisinage de 55°C pendant 20 minutes puis laissé à température ambiante pendant 12 heures.

- Le produit solide est séparé par filtration sur verre fritté N°3 et lavé par 2
15 fois 50 ml d'eau puis séché à l'étuve pendant 12 heures à une température voisine de 55°C.

On obtient ainsi 26,8 g d'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque sous forme d'un solide jaune clair fondant à 110-111°C et titrant 97,5 % par dosage potentiométrique.

- 20 Son spectre RMN est le suivant :
RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ 0,91 (t, 3H, CH₃) ; 1,38 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 1,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 2,02 (m, 2H, CH₂-CH) ; 5,24 (t, 1H, CH) ; 7,34 (d, J= 9 Hz, 1H, ArH) ; 8,44 (d, J= 2 Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (dd, J= 9 Hz, J= 2 Hz, 1H, ArH) ; 10,42 (s, 1H, CHO) ; 13,45 (pic large, 1H, COOH).

25

Exemple 4

Préparation de l'acide 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoïque.

L'acide 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoïque peut être préparé de la manière suivante :

- 30 Dans un réacteur tétracol de 250 ml, muni d'une agitation pale Téflon* demi lune, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition de 50 ml, d'un réfrigérant à serpentín et d'une arrivée d'azote, on charge successivement 29,5 g de 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle, 148 ml d'eau.

- On ajoute en 20 minutes, 10,4 g d'une solution aqueuse à 50 %
35 d'hydroxyde de sodium.

Après 15 minutes sous agitation à une température voisine de 25°C, le milieu réactionnel est chauffé pendant 2 heures aux environs de 50°C.

*** (marque de commerce)**

21

Le milieu limpide obtenu est partiellement évaporé (50 ml) sous pression réduite (20 mm Hg) pour éliminer le méthanol formé puis redilué par 50 ml d'eau.

Le pH du milieu réactionnel est amené au voisinage de 1,8 par addition lente de 10,8 g d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température au voisinage de 45°C sous agitation.

Après une heure sous agitation, la température du milieu est portée au voisinage de 55°C pendant 20 minutes puis laissé à température ambiante pendant 12 heures.

Le produit solide est séparé par filtration sur verre fritté N°3 et lavé par 2 fois 50 ml d'eau puis séché à l'étuve pendant 12 heures à une température voisine de 55°C.

On obtient ainsi 27.4 g d'acide 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoïque sous forme d'un solide jaune clair et titrant 98 % par dosage potentiométrique.

Exemple 5

Préparation du 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoate de méthyle.

Le 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon tétacol de 250 ml, muni d'une agitation pale Téflon demi lune, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition de 50 ml, d'un réfrigérant à serpentín et d'une arrivée d'azote, on charge 123 g d'acide sulfurique concentré à 96 %.

Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 5 °C puis on ajoute à cette même température 30 g (0,12 mole) de 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle.

Après 15 minutes sous agitation, on additionne en 2 heures, 15,9 g (0,126 mol) de sulfonitrique (50/50) en maintenant la température du milieu réactionnel au voisinage de 5°C puis on ajoute en 30 minutes 76,9 g de glace conduisant à un titre de 60% en H₂SO₄.

Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N° 3 après 10 minutes d'agitation.

Le produit brut obtenu est dissous dans 100 ml de dichlorométhane, et lavé avec 2 fois 50 ml d'eau.

La phase organique décantée est concentrée à l'évaporateur rotatif de 20 à 70° C sous 20 mm de mercure (durée : 2 heures).

On obtient ainsi 32,7 g de produit solide jaune beige soit un rendement en 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoate de méthyle de 92,4 % titrant 96,7 % par chromatographie en phase gazeuse.

Son spectre RMN est le suivant :

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ 0,91 (t, 3H, CH_3) ; 1,38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2,02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 5,24 (t, 1H, CH) ; 7,34 (d, $J=9$ Hz, 1H, ArH) ; 8,44 (d, $J=2$ Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (dd, $J=9$ Hz, $J=2$ Hz, 1H, ArH) ; 10,42 (s, 1H, CHO) ; 13,45 (pic large, 1H, COOH).

10 Exemple 6

Préparation de l'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque.

L'acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque peut être préparé de la manière suivante :

- 15 Dans un ballon tétacol de 250 ml, muni d'une agitation pale Téflon* demi lune, d'un thermomètre, d'une ampoule d'addition de 50 ml, d'un réfrigérant à serpentín et d'une arrivée d'azote, on charge 123 g d'acide sulfurique concentré à 96 %.

- 20 Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 5 °C puis on ajoute à cette même température 28.4 g (0,12 mole) d'acide 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoïque.

Après 15 minutes sous agitation, on additionne en 2 heures, 15,9 g (0,126 mol) de sulfonitrique (50/50) en maintenant la température du milieu réactionnel au voisinage de 5°C puis on ajoute en 30 minutes 76,9 g de glace conduisant à un titre de 60% en H_2SO_4 .

- 25 Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N° 3.

Le solide obtenu est dissous dans 100 ml de dichlorométhane, et lavé par 2 fois 50 ml d'eau.

La phase organique décantée est concentrée à l'évaporateur rotatif de 20 à 70° C sous 20 mm de mercure (durée : 2 heures).

- 30 On obtient ainsi 32,1 g de produit solide jaune beige soit un rendement en acide 2-(2-formyl-4-nitro-phénoxy)-hexanoïque de 95 % titrant 97,0 % par chromatographie en phase liquide.

Son spectre RMN est le suivant :

- 35 RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ 0,91 (t, 3H, CH_3) ; 1,38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2,02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$) ; 5,24 (t, 1H, CH) ; 7,34 (d, $J=9$ Hz, 1H, ArH) ; 8,44 (d, $J=2$ Hz, 1H, ArH) ; 8,47 (dd, $J=9$ Hz, $J=2$ Hz, 1H, ArH) ; 10,42 (s, 1H, CHO) ; 13,45 (pic large, 1H, COOH).

* (marque de commerce)

Exemple 7Préparation du 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle.

Le 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle peut-être préparé de la manière suivante :

5 Dans un réacteur de 1 litre tétracol muni d'une agitation pale demi lune, d'un thermomètre, d'un réfrigérant à serpentín et d'une ampoule d'addition de 500 ml , on charge successivement sous atmosphère contrôlée 87,1 g (0,714 mol) d'aldéhyde salicylique, 158,2 g (0,756 mol) de 2-bromo-hexanoate de méthyle, 103,5 g (0,75 mol) de carbonate de potassium et 5,9 g (0,0355 mol)

10 d'iodure de potassium.

On ajoute 400 g de diméthylformamide et l'ensemble est chauffé sous agitation à une température voisine de 80° C pendant 4 h.

Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté n° 3 et lavé par 50 g de diméthylformamide.

15 Le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite (25-40 mbars) puis dilué par 100 ml d'eau et extrait, successivement, par 1 fois 100 ml de dichlorométhane et 50 ml de dichlorométhane.

Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 ml d'eau et concentrées

20 à sec par évaporation sous pression réduite.

On obtient ainsi 176,1 g de liquide jaune limpide correspondant à un rendement de 98,6 % en 2-[2-(formyl-phénoxy)]-hexanoate de méthyle titrant 99,6 % de pureté par chromatographie en phase gazeuse.

25 Exemple 8

Préparation du 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle.

Le 2-(2-formyl-phénoxy)-hexanoate de méthyle peut-être préparé de la manière suivante :

Dans un réacteur de 2 litres tétracol muni d'une agitation pale demi lune, d'un thermomètre, d'un réfrigérant à serpentín et d'une ampoule d'addition de

30 1000 ml , on charge successivement sous atmosphère contrôlée 130,6 g (1,071 mol) d'aldéhyde salicylique, 237,3 g (1,134 mol) de 2-bromo-hexanoate de méthyle, 155,2 g (1,125 mol) de carbonate de potassium.

On ajoute 600 g de diméthylformamide et l'ensemble est chauffé sous

35 agitation à une température voisine de 80° C pendant 4 h.

Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté n° 3 et lavé par 75 g de diméthylformamide.

24

Le filtrat est concentré par évaporation sous pression réduite (25-40 mbars) puis dilué par 150 ml d'eau et extrait, successivement, par 1 fois 150 ml de dichlorométhane et 75 ml de dichlorométhane.

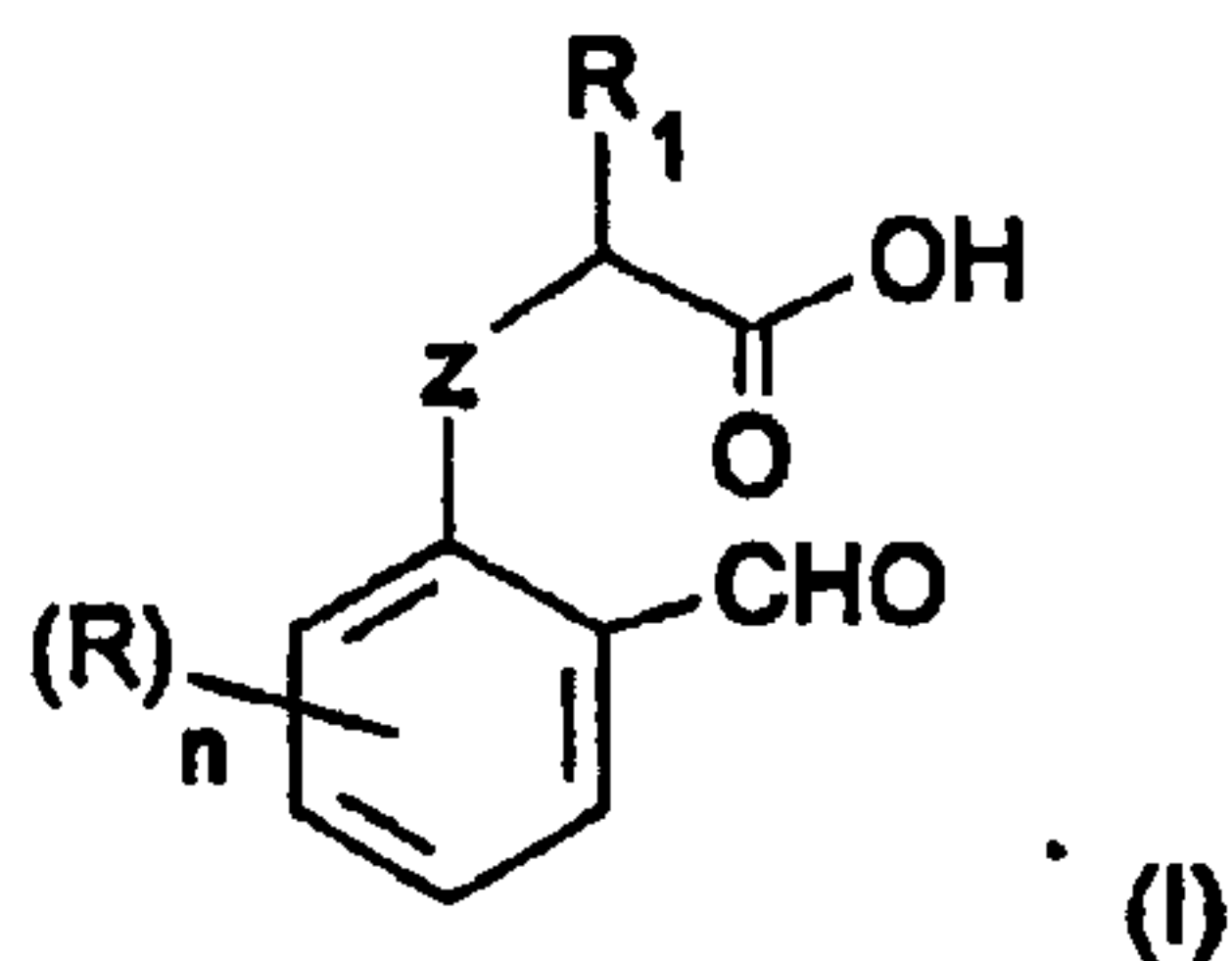
Les phases organiques réunies sont lavées avec 75 ml d'eau et
5 concentrées à sec par évaporation sous pression réduite.

On obtient ainsi 265 g de liquide jaune limpide correspondant à un rendement de 98.9 % en 2-[2-(formyl-phénoxy)]-hexanoate de méthyle titrant 99,6 % de pureté par chromatographie en phase gazeuse.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de type benzofurane ou benzothiophène à partir d'un composé aromatique comprenant un cycle benzénique porteur d'une part, d'une chaîne latérale comprenant au moins deux atomes de carbone, l'un des atomes de carbone étant relié au cycle benzénique par un atome d'oxygène ou de soufre, l'autre atome de carbone est sous forme carboxylique, et d'autre part d'un groupe formyle en position ortho par rapport à ladite chaîne, caractérisé par le fait qu'il consiste à effectuer la cyclisation du
 10 composé aromatique dans un milieu comprenant un anhydride d'acide carboxylique et en présence d'une base choisie parmi les carbonates, les hydrogénocarbonates métalliques, les hydrogénocarbonates d'ammonium et leurs mélange.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le composé aromatique de départ répond à la formule suivante:



dans ladite formule (I):

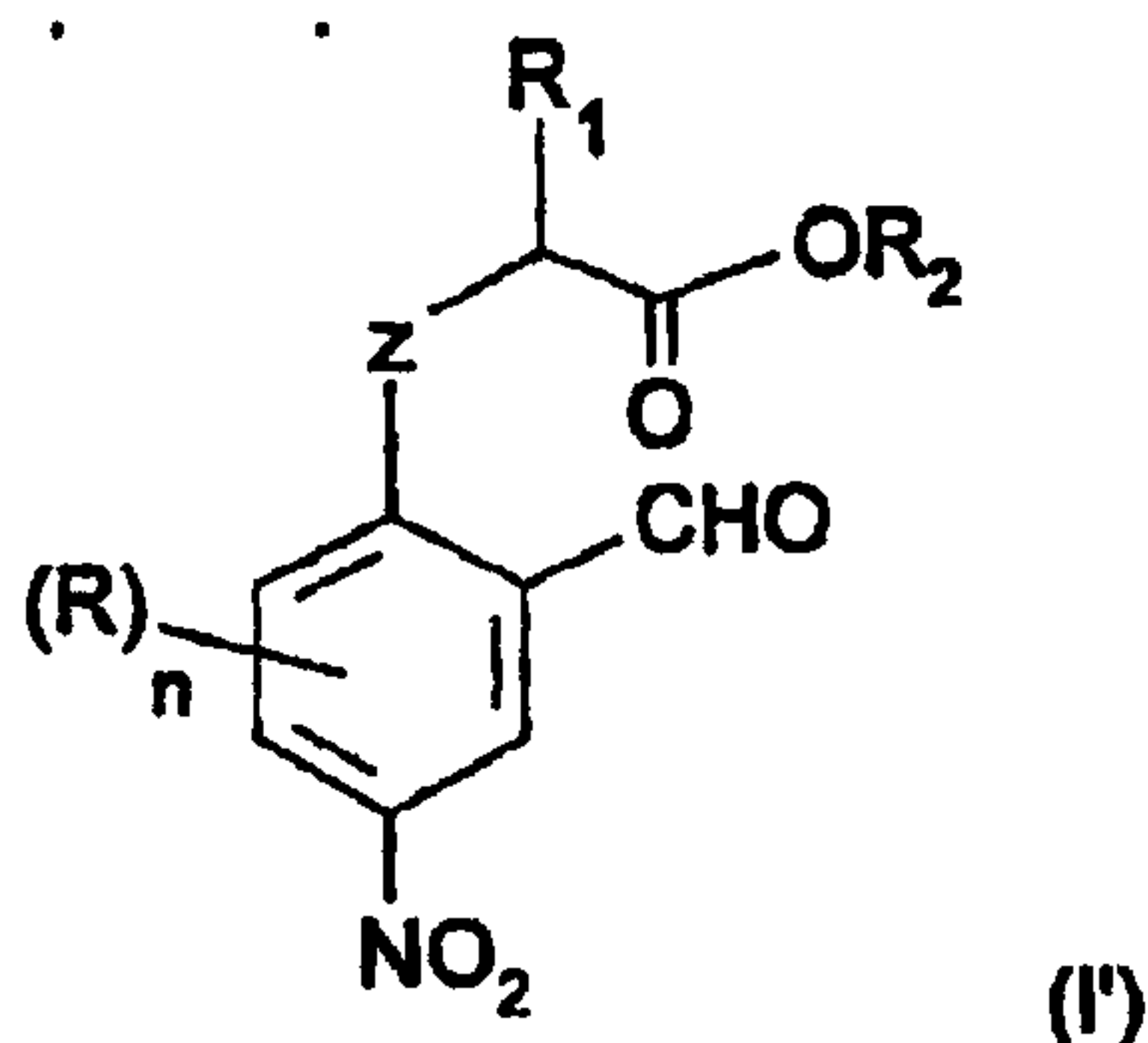
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe
 20 halogénophényle,
- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R représente un atome d'hydrogène, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

un groupe alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe carboxamide, un atome d'halogène, ou un groupe trifluorométhyle, et

- n est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3,

lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique forment éventuellement entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le composé aromatique de départ répond à la formule suivante:



10

dans laquelle:

- R₁ représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe halogénophényle,

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

- Z représente un atome d'oxygène ou de soufre,

- R représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe ester ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupe alkylamide ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe

20

carboxamide, un atome d'halogène, ou un groupe trifluorométhyle, et

- n est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3,

lorsque n est supérieur à 1, deux groupes R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique forment éventuellement entre eux un cycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

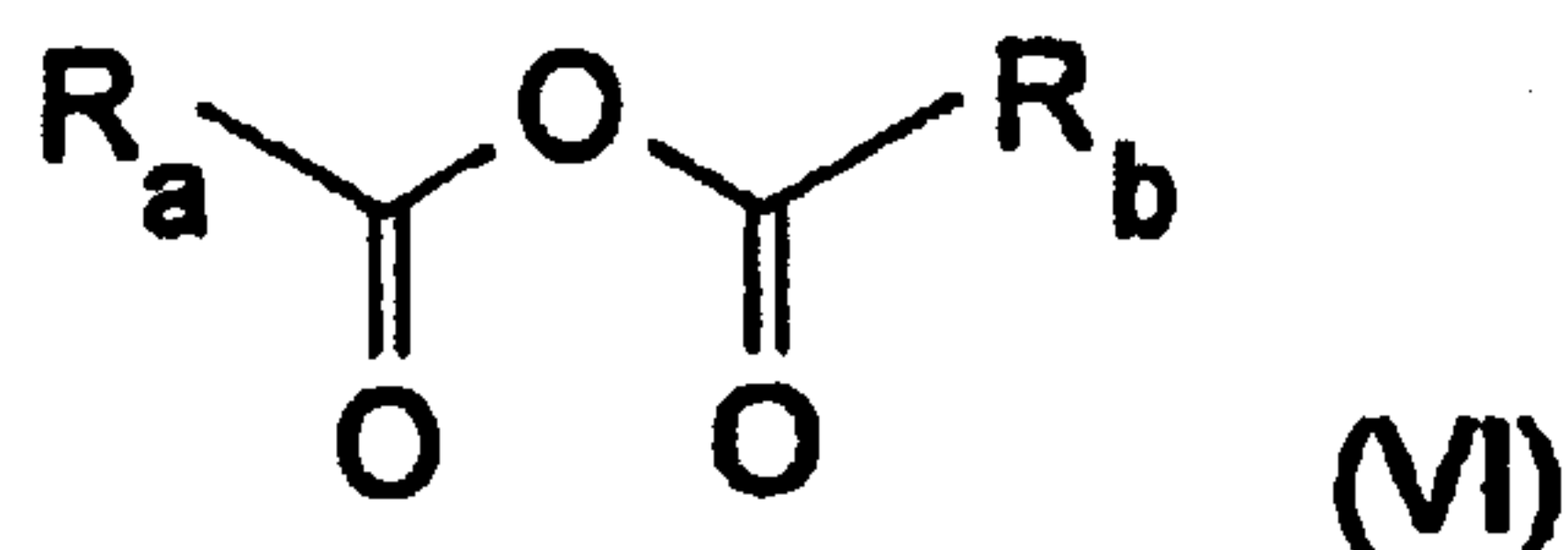
4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que R représente un atome d'hydrogène, un groupe nitro, un groupe méthyle ou éthyle, ou un groupe méthoxy ou éthoxy.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que R représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle, ou un groupe méthoxy ou éthoxy.

6. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé par le fait que R₁ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la base utilisée est le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'anhydride d'acide carboxylique répond à la formule suivante:



dans ladite formule (VI):

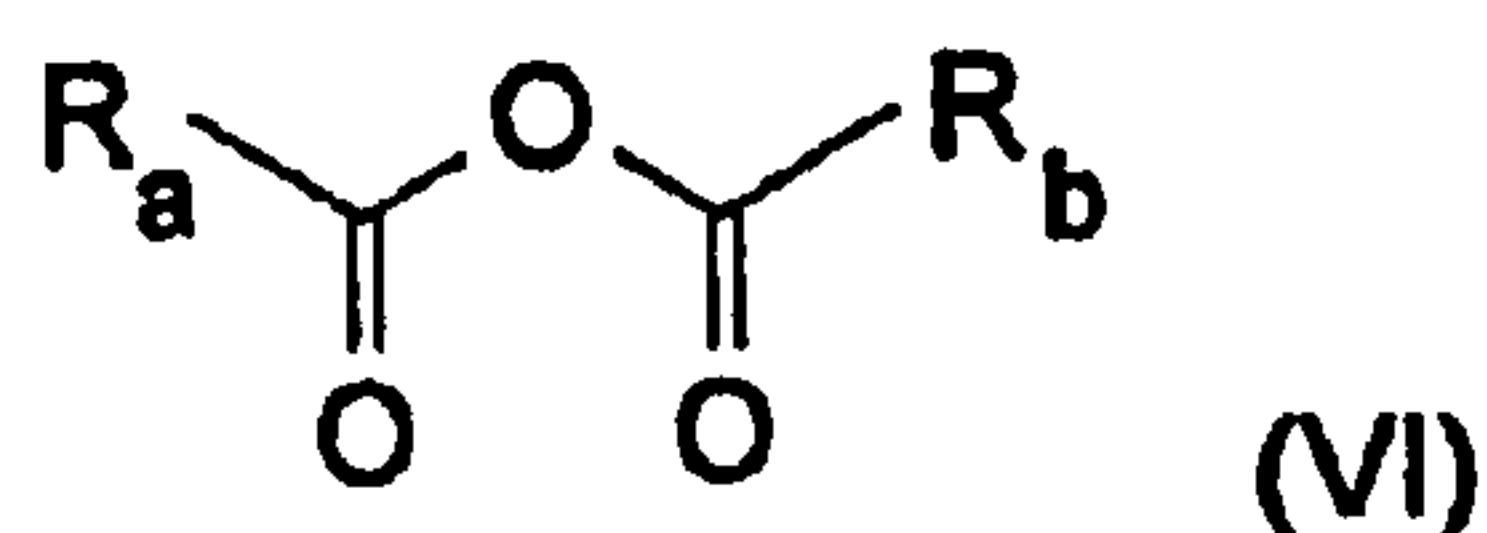
- R_a et R_b, identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné

monovalent, substitué ou non, ou

- R_a et R_b forment éventuellement ensemble un groupe divalent aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant au moins 2 atomes de carbone.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'anhydride d'acide carboxylique est un anhydride cyclique ayant de 5 à 10 atomes dans le cycle ne comprenant pas ou comprenant une double liaison, l'un des atomes étant éventuellement remplacé par un atome d'oxygène.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'anhydride d'acide carboxylique est un anhydride non cyclique répondant à la formule suivante (VI):



dans laquelle les groupes R_a et R_b , identiques ou différents représentent:

- un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de 1 à 24 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, et éventuellement interrompu par -O- ou -CO-; et porteur éventuellement d'un ou plusieurs substituants choisis parmi -X et -CX₃ avec X étant un atome d'halogène, ou

20 - un groupe carbocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, ayant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement porteur d'un ou plusieurs atomes d'halogène.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que l'anhydride d'acide carboxylique est l'anhydride acétique.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que la quantité de base exprimée par le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles de composé aromatique varie entre 0,05 et 1,0.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait que la quantité d'anhydride d'acide carboxylique mise en oeuvre est telle que le rapport molaire anhydride d'acide carboxylique/composé aromatique de départ varie entre 2 et 10.

10 14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il consiste à effectuer la cyclisation du composé aromatique en l'absence ou en présence d'un solvant organique.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que le solvant organique est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques, halogénés ou non, les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques, les carboxamides linéaires ou cycliques, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphotriamide, la tétraméthylurée, les composés nitrés, les nitriles aliphatiques ou aromatiques, la tétraméthylène sulfone, et les mélanges des différents solvants précités.

16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que le solvant organique est le diméthylformamide.

20 17. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que la quantité d'anhydride d'acide carboxylique mise en oeuvre est telle que le rapport molaire anhydride d'acide carboxylique/composé aromatique de départ varie entre 1 et 3.

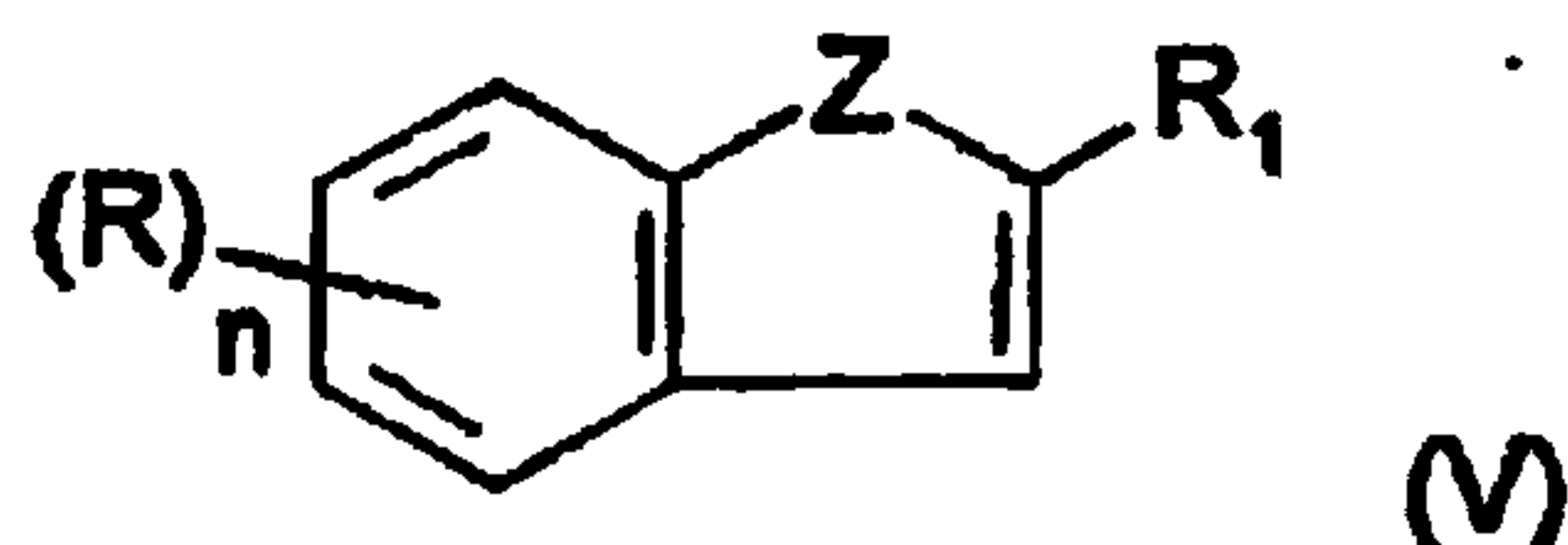
18. Procédé selon la revendication 14, caractérisé par le fait que la quantité de solvant organique à mettre en oeuvre est déterminée de telle sorte que la

concentration du composé aromatique dans le solvant organique soit comprise entre 1 et 10 mol/litre.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé par le fait que la réaction de cyclisation a lieu à une température qui est située entre 50°C et 160°C.

20. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que l'on effectue avant la cyclisation, la saponification du composé de formule (I') lorsqu'il comprend à titre de groupe COOR_2 , une fonction ester au lieu d'une fonction carboxylique COOH .

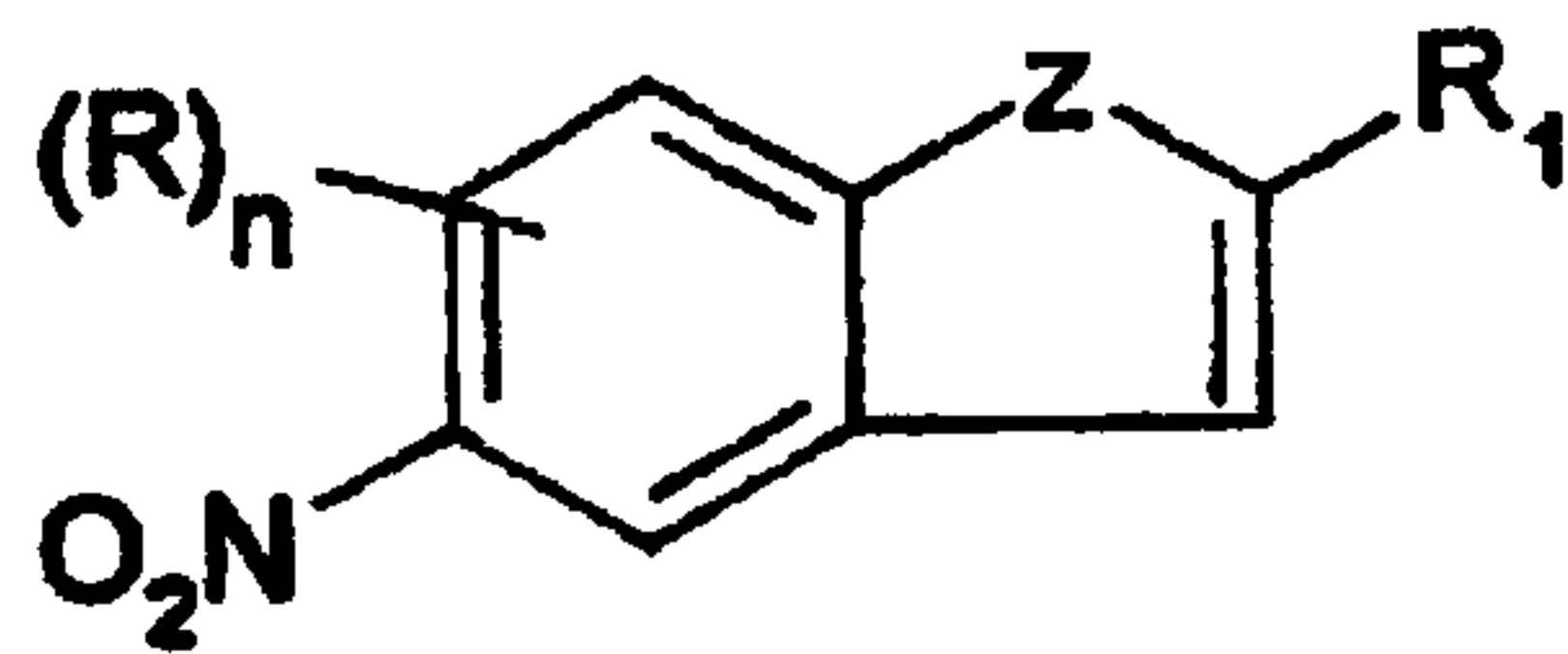
10 21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4, 7 à 11 et 14 à 18, caractérisé par le fait que le composé de type benzofurane ou benzothiophène répond à la formule (V) suivante:



dans ladite formule (V), R, R_1 , Z et n ont la signification donnée précédemment dans l'une quelconque des revendications 2 et 4.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3, 5, 7 à 11, 14 à 18 et 20, caractérisé par le fait que le composé de type benzofurane ou benzothiophène répond à la formule (V') suivante:

31



(V')

dans ladite formule (V'), R, R₁, Z et n ont la signification donnée précédemment dans l'une quelconque des revendications 3 et 5.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par le fait que le composé de type benzofurane ou benzothiophène est le 2-n-butyl-5-nitrobenzofurane.