



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

12 FASCICULE DU BREVET A5

11

625 517

21 Numéro de la demande: 13456/77

73 Titulaire(s):  
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

22 Date de dépôt: 04.11.1977

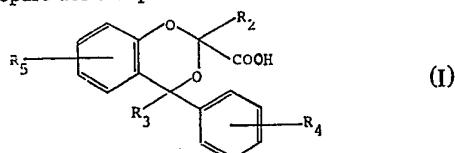
72 Inventeur(s):  
Daniel Humbert, Fontenay-sous-Bois (FR)  
François Clemence, Paris (FR)  
Michèle Dagnaux, Fontenay-sous-Bois (FR)

24 Brevet délivré le: 30.09.1981

74 Mandataire:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

54 Procédés de préparation de nouveaux dérivés de 1,3-benzodioxine.

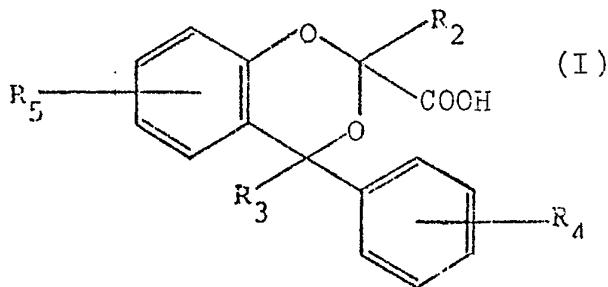
57 On prépare des composés de formule :



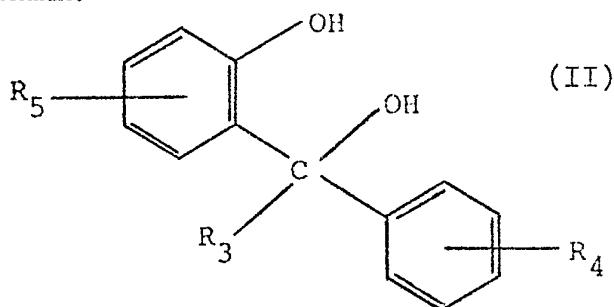
dans laquelle R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un alcoyle en C<sub>1</sub> -C<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, un alcoyle en C<sub>1</sub> -C<sub>5</sub> ou un phényle et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un halogène, par réaction d'un 1-(2-hydroxy R<sub>5</sub> phényl) 1-(R<sub>4</sub> -phényl) alcanol et d'un sel de métal alcalin d'un acide dichloro, dibromo ou diiodo R<sub>2</sub> -acétique, puis traitement par un acide. On peut transformer les acides obtenus en esters d'alcoyle en C<sub>1</sub> -C<sub>5</sub>, de 2, 3-dihydroxypropyle, de (2, 2-diméthyl 1, 3-dioxolan-4-yl) méthyle et de dialcoylaminocalcoyle (alcoyle en C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub>), par action d'un alcool correspondant ou de diazométhane. Des composés I avec R<sub>4</sub> et/ou R<sub>5</sub> = chlore, on peut éliminer le chlore par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur. Les composés et leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines ont une activité hypolipémante et réduisent les taux plasmatiques des lipides; ils peuvent être utilisés dans le traitement de l'hyperlipémie, de certaines insuffisances cardiaques et des états angineux chroniques.

## REVENDICATIONS

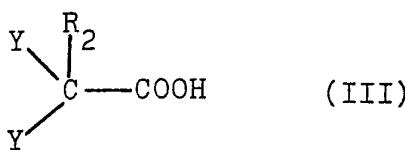
1. Procédé de préparation des nouveaux dérivés de 1,3-benzodioxine de formule générale:



dans laquelle R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que de leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium ou d'amines, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:



dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme ci-dessus, avec un sel de métal alcalin d'un produit de formule:



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme ci-dessus et Y représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, en présence d'un agent de condensation basique, et obtient un sel de métal alcalin d'un acide, que l'on traite par un acide pour obtenir l'acide de formule I ci-dessus.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare les produits de formule I, dans laquelle R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical phényle, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare les produits de formule I, dans laquelle R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical phényle, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un atome de chlore sous formes racémiques ou optiquement actives, ou sous forme de mélanges

de ces isomères, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule I, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, dont les noms suivent:

- l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique, son sel de sodium;
- les sels de pipéridine des deux racémates diastéréo-isomères A et B, et
- les isomères d et l des deux racémates diastéréo-isomères A et B de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 6-chloro 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

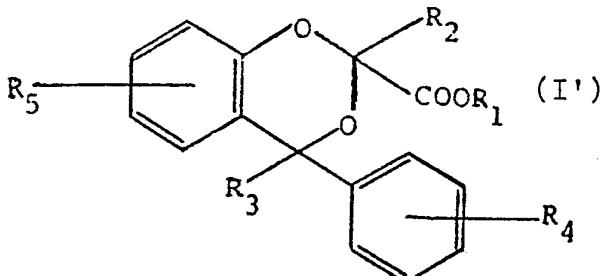
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique ou l'isomère A de l'acide 6-chloro, 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare

- l'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de sodium,
- l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique, ou
- les isomères d et l de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

7. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de produits de formule I dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme à la revendication 1 et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on soumet les produits obtenus de formule I, dans laquelle R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome de chlore, à l'action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

8. Procédé de préparation des nouveaux dérivés de 1,3-benzodioxine de formule générale:



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme à la revendication 1 et R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical 2,3-dihydroxypropyle, un radical (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle, un radical dialcoylaminoalcoyle dont les radicaux alcoyles comportent de 1 à 4 atomes de carbone ou ce dit radical sous la forme d'un sel avec un acide, caractérisé en ce que l'on prépare, par le procédé selon la revendication 1, des composés de formule I et que l'on estérifie lesdits composés par un alcool de formule R<sub>1</sub>OH, dans laquelle R<sub>1</sub> a la signification ci-dessus.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule I', sous formes racémiques ou

optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, dont les noms suivent:

- le 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- les 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle et d'éthyle;
- le 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4-[(1-méthyl) éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4[(1,1-diméthyl) éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-fluoro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4-éthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4-(4-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare l'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.

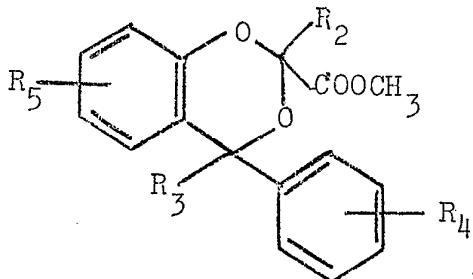
11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare l'isomère A du 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.

12. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare l'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate d'éthyle.

13. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare les produits de formule I', sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, dont les noms suivent:

- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle;
- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de 2,3-dihydroxyprophyle;
- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de 2-(diéthylamino)éthyle et ses sels d'addition avec les acides.

14. Procédé de préparation des nouveaux dérivés de 1,3-benzodioxine de formule générale:

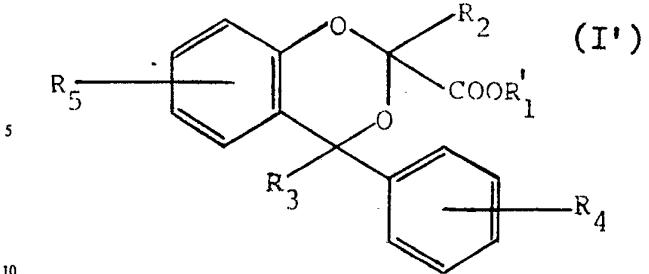


dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare, par le procédé selon la revendication 1, des composés de formule I et que l'on méthyle lesdits composés par action du diazométhane au sein d'un solvant organique.

La présente invention a pour objet des procédés de préparation des produits de formule générale:

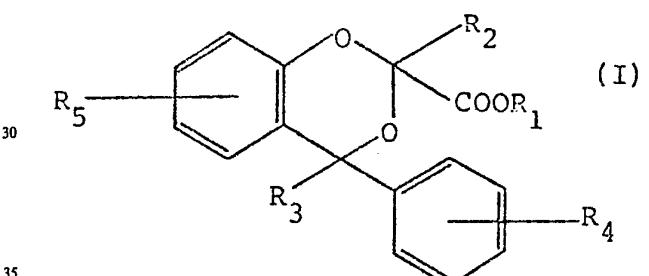
*Formule en tête de la colonne suivante.*

dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical 2,3-dihydroxypropanyle, un radical (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle ou un radical dialcoylaminoalcoyle dont les radicaux



10 alcoyles renferment de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que des sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines des produits de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et des sels d'addition avec les acides des produits de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical dialcoylaminoalcoyle.

15 L'invention a notamment pour objet des procédés de préparation des produits de formule générale:



20 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle, et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que des sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines des produits de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.

25 Le terme alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone peut désigner, par exemple, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle.

30 L'expression atome d'halogène peut désigner, par exemple, un atome de chlore, un atome de brome, un atome de fluor.

35 Par l'expression mélanges de ces isomères, on entend mélange d'isomères racémiques ou mélange d'isomères optiquement actifs, en quelque proportion que ce soit.

40 Il peut s'agir notamment de mélanges en proportion quelconque de racémiques, de mélanges en proportion quelconque de deux antipodes optiques, de mélanges en proportion quelconque de deux produits optiquement actifs diastéréoisomères.

45 60 Les sels alcalins ou alcalino-terreux des produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, peuvent être, par exemple, les sels de sodium, de potassium, de lithium ou de calcium.

65 Les sels d'amines des produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, sont de préférence les sels d'amines usuelles. Parmi les amines usuelles, on peut citer les monoalcoylamines, telles que, par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, les dialcoylamines, telles que, par

exemple, la diméthylamine, la diéthylamine, la di-n-propylamine, les trialcoylamines, telles que la triéthylamine. On peut citer également la pipéridine, la morpholine, la pipérazine et la pyrrolidine.

Lés sels d'addition avec les acides peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, maléique, fumarique, succinique, tartrique, les acides alcoyl-monosulfoniques, tels que, par exemple, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoydisulfoniques, tels que, par exemple, l'acide  $\alpha,\beta$ -éthanedisulfonique.

Parmi les produits obtenus par le procédé de l'invention, on peut citer en particulier:

– les produits tels que définis par la formule générale I ci-dessus, dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical phényle,  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines desdits produits de formule I, dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène;

– les produits, tels que définis par la formule générale I ci-dessus, dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical phényle,  $R_4$  représente un atome d'hydrogène et  $R_5$  représente un atome de chlore, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines desdits produits de formule I, dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, et notamment, sous leurs formes racémiques et optiquement actives, les produits dénommés dans les exemples. Parmi ceux-ci, on peut citer notamment sous formes d'isomères A, tels qu'obtenus dans les exemples, les produits dont les noms se suivent:

- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4-(3-chlorophényl) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle;
- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate d'éthyle;
- l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- l'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de sodium;
- l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényl) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- les isomères d et l de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

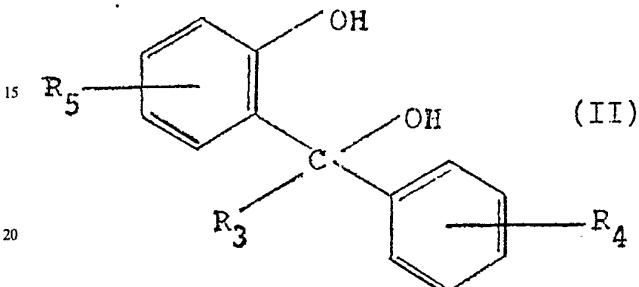
On peut citer également:

- les sels de pipéridine des deux racémates diastéréoisomères A et B de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
  - les isomères d et l des deux racémates diastéréoisomères A et B de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique;
- ainsi que, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives:
- le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle;
  - le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de 2,3-dihydroxypropanyle, et
  - le 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-

carboxylate de 2-(diéthylamino)éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

On désigne par le terme isomère A l'une ou l'autre des deux formes racémiques diastéréo-isomères des produits de formule I qui présentent deux atomes de carbone asymétriques.

Selon l'invention, le procédé de préparation des produits tels que définis par la formule générale I ci-dessus, ainsi que des sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines des produits de formule I dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, est caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule:



20 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, avec un sel de métal alcalin d'un produit de formule:



30 dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et Y représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, en présence d'un agent de condensation basique, et obtient un sel de métal alcalin d'un acide correspondant à un produit de formule I, dans laquelle  $R_1$  représente de l'hydrogène, sel que l'on traite par un acide, pour obtenir l'acide de formule I correspondant, acide que, le cas échéant, l'on salifie.

35 Selon un second procédé, on estérifie l'acide obtenu ou l'un de ses dérivés fonctionnels par un alcool  $R_1OH$ , pour obtenir l'ester correspondant. Le cas échéant, on isole les produits de formule I sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères.

40 Dans des conditions préférées de mise en œuvre de l'invention, le procédé de préparation ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante:

- le sel de métal alcalin du produit de formule III peut être notamment un sel de sodium, de potassium, de lithium;
- l'agent de condensation basique peut être notamment un 45 alkylate alcalin, tel que le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, le terbutylate de sodium; un hydrure alcalin, tel que l'hydrure de sodium, l'hydrure de potassium; un amidure alcalin, tel que l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, l'amidure de lithium, le sodium.

50 La réaction du produit de formule II avec le produit de formule III est réalisée au sein d'un solvant organique tel que, par exemple, le benzène, le toluène, le xylène, l'éther éthylique, le dioxane, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'hexaméthylphosphorotriamide ou au sein d'un mélange de ces solvants.

55 On peut également opérer en présence d'un composé servant de catalyseur, de type éther-couronne, tel que, par exemple, le dibenzo-18 couronne-6, le dicyclohexyl-18 couronne-6 ou le 18-couronne-6, éventuellement en mélange avec un solvant organique, tel que, par exemple, le dioxane.

60 La réaction peut être réalisée à une température allant de  $-10^{\circ}\text{C}$  à la température de reflux du milieu réactionnel.

65 On fait réagir le produit de formule II avec l'agent de

condensation basique avant de le faire réagir avec le produit de formule III.

Les produits de formule générale I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, sont préparés par estérisation de l'acide correspondant, par action sur cet acide d'un alcool de formule R<sub>1</sub>OH dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence en milieu acide.

On peut opérer, par exemple, en présence d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide paratoluènesulfonique, ou en présence d'une résine acide.

Les esters de formule générale I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, sont également préparés par transestérisation.

Les produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical méthyle sont également préparés par action du diazométhane sur le produit de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène au sein d'un solvant organique.

Les esters de formule générale I sont également préparés de manière usuelle à partir d'un dérivé fonctionnel de l'acide correspondant de formule I, tel que, par exemple, le chlorure d'acide. Les dérivés fonctionnels des acides de formule I sont préparés selon les méthodes usuelles.

Les sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines des produits de formule I ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par réaction, sur lesdits produits de formule I, des bases correspondantes.

La base peut être une base minérale ou organique, telle que, par exemple, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde d'aluminium, l'éthylate de sodium, l'éthylate de potassium, l'ammoniac, ou une amine, telle que, par exemple, la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la diméthylamine, la diéthylamine, la di-n-propylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine ou la pyrrolidine.

La réaction est réalisée, de préférence, dans un solvant ou un mélange de solvants, tel que l'eau, l'éther éthylique, l'éthanol, l'acétone ou l'acétate d'éthyle.

Il a été décrit ci-dessus un procédé de préparation des produits de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, correspondant à un produit de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> a la valeur de R<sub>1</sub> ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I', tels que définis ci-dessus, dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical 2,3-dihydroxypropyle, un radical (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle ou un radical dialcoylaminoalcoyle, dont les radicaux alcoyles renferment de 1 à 4 atomes de carbone, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant définis comme précédemment, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que des sels d'addition avec les acides des produits de formule I' dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical dialcoylaminoalcoyle, caractérisé en ce que l'on traite un acide de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, par un alcool de formule R'<sub>1</sub>OH dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle, ou un radical dialcoylaminoalcoyle, dont les radicaux alcoyles contiennent de 1 à 4 atomes de carbone, et traite, le cas échéant, le produit obtenu de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical dialcoylaminoalcoyle, par un acide pour en former le sel.

Le cas échéant, on peut traiter le produit obtenu de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle, par un agent d'hydrolyse pour obtenir le produit correspondant de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical 2,3-dihydroxypropyle. Le cas échéant, on isole les

produits de formule I' ou leurs sels sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères.

Dans des conditions préférées de réalisation dudit procédé, on opère de la manière suivante:

- 5 – le dérivé fonctionnel de l'acide de formule I peut être, par exemple un ester ou un halogénure d'acide (le dérivé fonctionnel est préparé à partir de l'acide de formule I de manière usuelle);
- 10 – la réaction est réalisée de préférence au sein d'un solvant organique tel que, par exemple, le benzène, le toluène, le xylène, l'éther éthylique;
- 15 – la réaction de salification des produits de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical dialcoylaminoalcoyle, est réalisée de manière usuelle.

La réaction d'hydrolyse peut être réalisée par hydrolyse acide, l'acide utilisé peut être, par exemple, l'acide chlorhydrique.

Egalement selon l'invention, les acides de formule générale I ci-dessus, dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par un procédé, caractérisé

- 20 en ce que l'on soumet un produit de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> = H et R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> ou R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome de chlore, à l'action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur, et obtient le produit correspondant de formule I, dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'hydrogène.

Dans des conditions préférées de mise en œuvre de l'invention, le procédé qui vient d'être décrit est réalisé de la manière suivante:

- 25 – le catalyseur peut être notamment le palladium;
- on opère en milieu alcalin; la base utilisée peut être, par exemple, la triéthylamine, la triméthylamine, la diméthylaniline, la pyridine.

On opère au sein d'un solvant organique, tel que, par exemple, l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol.

Les produits de formule I ou I' ci-dessus présentent au moins un carbone asymétrique (carbone en position 2) et peuvent en présenter un second (carbone en position 4) pour certaines valeurs des substituants R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>.

Le produit de formule II utilisé au départ de la préparation des produits de formule I ou I' selon l'invention peut ne pas présenter de carbone asymétrique pour certaines valeurs des substituants R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>.

La réaction d'un tel produit de formule II avec un produit de formule III ou III' ci-dessus, selon l'invention, conduit à l'obtention d'un produit de formule I ou I' comportant un seul atome 45 de carbone asymétrique sous forme racémique, que l'on peut ensuite dédoubler en ses antipodes optiques par des méthodes connues dans la technique, comme par exemple la formation de sels au moyen de bases optiquement actives.

Le produit de formule II utilisé peut comporter un atome de carbone asymétrique. Il peut être utilisé sous sa forme racémique ou sous une forme optiquement active.

Le produit de formule I ou I' obtenu à partir d'un tel produit de formule II comporte deux atomes de carbone asymétriques. Il existe, en conséquence, sous différentes formes isomères qui 55 peuvent être obtenues séparément par des méthodes connues dans la technique.

Les racémates ou les produits optiquement actifs diastéréoisomères (qui pourraient être dénommés par les préfixes cis et trans) peuvent être obtenus séparément, par exemple par 60 cristallisation sélective, par répartition à contre-courant ou par chromatographie sur colonne.

Ces racémates peuvent, de plus, être résolus en leurs énantiomères optiques par des méthodes connues dans la technique, comme par exemple la formation de sels au moyen de bases optiquement actives.

Les différentes formes isomères ainsi obtenues peuvent également, si désiré, être mélangées afin de constituer le mélange souhaité.

Les produits, tels que définis par la formule générale I' et notamment I, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium, d'amines et, le cas échéant, leurs sels d'addition avec les acides, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques; ils manifestent notamment une activité hypolipémante marquée; ils réduisent les taux plasmatiques des lipides: triglycérides et cholestérol.

#### Etude pharmacologique

##### 1) Détermination de l'action hypolipémante:

L'étude a été pratiquée sur des lots de 8 rats mâles de souche Sprague Dawley SPF, pesant 200 g. environ.

Les animaux reçoivent un régime qui contient 50% de saccharose et qui est enrichi en cholestérol (1%). Ils sont traités pendant 10 j. avec le produit à tester qui est administré en suspension dans l'eau additionnée de carboxyméthylcellulose, par sonde œsophagienne.

Les animaux sont maintenus à jeun 16 h. après la dernière administration de produit, puis exsanguinés par ponction abdominale et, sur le sang prélevé sur héparinate de sodium, on réalise des dosages de triglycérides, de cholestérol et de lipides totaux selon les méthodes suivantes:

###### - dosage des triglycérides

Détermination semi-automatique; technique de G. Kessler et H. Lederer, «Automation in Analytical Chemistry», New York, 341 (1965), modifiée par J. R. Claude et F. Corre, «Ann. Biol. Clin.», 26, 3-4, 451 (1968);

###### - dosage du cholestérol

Technique de J. Levine, «Symposium Technicon», 1967, vol. I, 25, adaptée au système auto-analyseur I;

###### - dosage néphélémétrique des lipides totaux

Détermination semi-automatique par H. C. Girard, J. Canal, J. Delattre et J. Peynet, «Symposium Technicon», 1970, Paris.

On a déterminé les variations (exprimées en pourcentage) des taux de triglycérides, de cholestérol et de lipides totaux après administration de différentes doses de produit à tester, chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins.

On a obtenu les résultats suivants:

Produit de l'exemple	Doses (mg/kg/j.)	Variation (%) du taux de		
		triglycérides	cholestérol	lipides totaux
41	5	-43	-40	-49

##### 2) Détermination de la toxicité aiguë:

La toxicité aiguë a été déterminée sur des lots de 10 souris pesant de 18 à 22 g. Le produit a été administré en suspension dans la carboxyméthylcellulose par voie intraperitoneale.

Les animaux ont été gardés en observation pendant une semaine.

On a déterminé la dose létale 50 (DL 50) et obtenu les résultats suivants:

Produit de l'exemple	DL 50 (mg/kg)
41	≈ 200

Ces propriétés justifient l'utilisation en thérapeutique, à titre de médicaments, des produits, tels que définis par la formule I' et notamment I ci-dessus, sous formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, ainsi que de leurs sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines pharmaceutiquement acceptables, dans le cas où R<sub>1</sub> ou R'<sub>1</sub> représentent un atome d'hydrogène, ainsi que

des sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I', dans laquelle R'<sub>1</sub> représente un radical dialcoylaminoalcoyle.

Parmi lesdits produits de formule I' et notamment I et lesdits sels, on peut citer notamment, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives ou sous forme de mélanges de ces isomères, les produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical

méthyle ou un radical phényle, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore, ainsi que les produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical phényle et R<sub>5</sub> représente un atome de chlore, ainsi que les sels alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, d'ammonium et d'amines desdits produits de formule I, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène.

Parmi les produits de formules I' et I ci-dessus, on peut citer notamment ceux décrits dans les exemples et plus particulièrement leurs isomères A décrits et définis précédemment.

L'ensemble des produits ci-dessus définis constituent des médicaments très utiles en thérapeutique humaine, notamment

dans le traitement de l'hyperlipémie aiguë ou chronique, des insuffisances cardiaques d'origine athéromateuse, des états angineux chroniques.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 1 g/j. chez l'adulte, par voie orale.

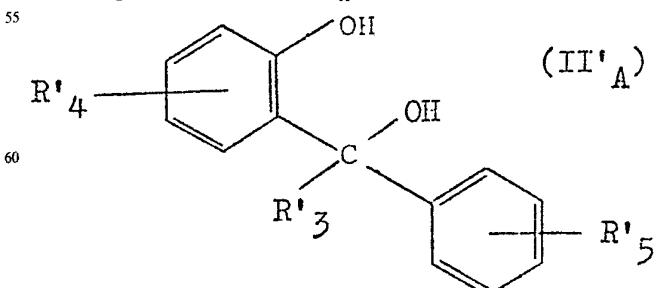
Les produits de formules I' et notamment I, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis ci-dessus, peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits produits ou sels.

Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale. Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Au cours du procédé, on obtient les produits intermédiaires nouveaux suivants, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives:

- le 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol,
- les produits de formules II'A:

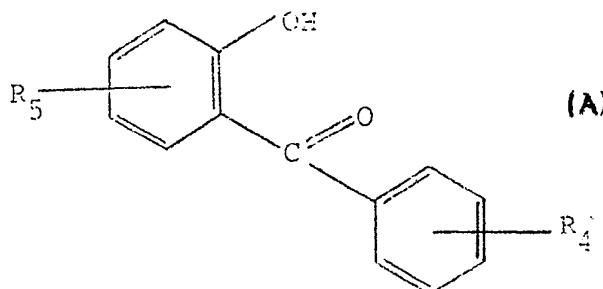


dans laquelle R'<sub>4</sub> représente un atome de chlore ou un atome de fluor, R'<sub>5</sub> représente un atome de chlore, R'<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant de 2 à 4 atomes de carbone, R'<sub>3</sub>

pouvant également représenter un radical méthyle lorsque R<sub>4</sub>' représente un atome de fluor.

Les produits de formule II sont pour la plupart connus.

Les produits de formule II qui ne sont pas connus, – formule dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène – peuvent être préparés par réduction des dérivés de benzophénone correspondants de formule A:



au moyen, par exemple, d'un hydrure mixte, en opérant au sein d'un solvant organique.

Les produits de formule II qui ne sont pas connus – formule dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical phényle – peuvent être préparés par action sur un dérivé de benzophénone correspondant de formule A ci-dessus, au sein d'un solvant organique, d'un dérivé organomagnésien de formule R<sub>3</sub>-Mg-Hal dans laquelle Hal représente un atome de chlore ou de brome, et R<sub>3</sub> a la valeur qui vient d'être indiquée ci-dessus. Un tel procédé est illustré ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention.

*Exemple 1: Acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racémates diastéréo-isomères)*

On mélange en agitant 8,1 g d'amidure de sodium et 100 ml de toluène, ajoute, goutte à goutte en agitant, une solution obtenue par dissolution de 24,9 g de 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol dans 250 ml de toluène, porte le mélange au reflux pendant 4½ h, amène le mélange à température ambiante, ajoute, par petites fractions en agitant, 18 g de dichloracétate de potassium, ajoute 20 ml d'hexaméthyl-phosphorotriamide, porte au reflux pendant 5 h, refroidit le mélange jusqu'à ce qu'il soit à la température ambiante, ajoute lentement 10 ml d'acétate d'éthyle, puis, goutte à goutte, 250 ml d'eau. On recueille la phase aqueuse, extrait à nouveau la phase organique par 3 fois 100 ml d'eau et réunit les différents extraits aqueux que l'on lave par 3 fois 100 ml d'éther. On acidifie la phase aqueuse d'extraction qui contient le sel de potassium du produit attendu par barbotage d'anhydride sulfureux et l'on extrait par 4 fois 100 ml d'éther. On lave la phase éthérée d'extraction par 3 fois 50 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, évapore le solvant sous vide. On obtient 24 g de produit brut que l'on cristallise dans 100 ml d'un mélange cyclohexane/benzène 90/10, sèche les cristaux obtenus et obtient 15,2 g d'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

F = 142 °C.

*Analyse: (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>)*

*Calculé: C % 63,06 H % 4,30 Cl % 11,63*

*Trouvé: 63,3 4,4 11,5*

Le 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol, utilisé au départ de la préparation de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique, peut être préparé de la manière suivante:

On disperse en agitant 14 g de magnésium en tournures dans 100 ml d'éther anhydre, ajoute, goutte à goutte et sous agitation, une solution obtenue par dissolution de 76 g d'iode de méthyle dans 200 ml d'éther anhydre, porte au reflux pendant 1 h, refroidit jusqu'à la température de 15-20 °C, puis ajoute, à

cette température, une solution obtenue par dissolution de 59 g de 5-chloro 2-hydroxybenzophénone dans 250 ml de benzène anhydre, distille en partie l'éther, puis porte à nouveau au reflux pendant 2 h. On refroidit alors le mélange jusqu'à une température de 5-10 °C et ajoute, goutte à goutte, 250 ml d'acide chlorhydrique 3N.

On décante et recueille la phase organique, lave la phase aqueuse par 2 fois 100 ml de benzène.

On lave la phase organique d'extraction à l'eau, puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis finalement par 2 fois 50 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis évapore le solvant sous vide, obtient 58,9 g de cristaux que l'on reprend par de l'éther de pétrole (Eb. 60-80 °C) et obtient 53 g de 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol. F = 106 °C.

*Analyse: (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>)*

*Calculé: C % 67,61 H % 5,27 Cl % 14,26*

*Trouvé: 67,8 5,4 14,2*

*Exemple 2: Isomères A et B du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On prépare une solution de 2,25 g de diazométhane dans 150 ml de chlorure de méthylène, refroidit cette solution à 5 °C, y ajoute, goutte à goutte à 5 °C, une solution obtenue par dissolution de 3,3 g d'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique sous forme de mélange des deux racèmes diastéréo-isomères obtenu à l'exemple 1, dans 75 ml de chlorure de méthylène. On agite 1 h à température ambiante, puis abandonne la solution au repos pendant 24 h. On ajoute alors 10 ml d'acide acétique, puis on évapore le solvant sous vide. On récupère 4,2 g de 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle, sous forme de mélange des deux racèmes diastéréo-isomères.

On soumet le résidu obtenu à une chromatographie sur colonne de silice, en éluant par un mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. = 60-80 °C), et obtient 1 g d'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle. F = 114-115 °C.

*Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>)*

*Calculé: C % 64,06 H % 4,74 Cl % 11,12*

*Trouvé: 63,9 4,7 11,4*

*Spectre RMN* (fréquence de base de l'appareil utilisé: 60 Hz).

– CH<sub>3</sub> à 117 Hz;

– COOCH<sub>3</sub> à 232 Hz;

– Hydrogène en position 2 à 311 Hz;

– Aromatiques de 410 à 445 Hz;

On obtient aussi 0,6 g d'isomère B du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.

F = 102 °C.

*Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>)*

*Calculé: C % 64,06 H % 4,74 Cl % 11,12*

*Trouvé: 64,0 4,8 11,3*

*Spectre RMN* (fréquence de base de l'appareil utilisé: 60 Hz).

– CH<sub>3</sub> à 125 Hz;

– COOCH<sub>3</sub> à 228 Hz;

– Hydrogène en position 2 à 341 Hz;

– Aromatiques de 405 à 455 Hz.

*Exemple 3: Isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On mélange 14 g d'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 2 et à l'issue d'une seconde mise en œuvre du mode opératoire décrit à l'exemple 2, 2,8 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, 32 ml d'eau et 160 ml de méthanol, agite pendant 22 h à température ambiante, ajoute 320 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 160 ml d'éther, acidifie ensuite la solution aqueuse par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait le

précipité obtenu par 3 fois 320 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 2 fois 160 ml d'eau, la sèche sur sulfate de magnésium et amène à sec. On obtient 13 g de cristaux. On en recristallise 3,9 g dans 100 ml d'un mélange acétate éthyle/cyclohexane (20/80) et sèche. On obtient 3,3 g d'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 175-176°C.

*Analyse:* (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 63,06 H % 4,30 Cl % 11,63  
Trouvé: 63,3 4,6 11,3

*Spectre RMN* (fréquence de base: 60 Hz)

- CH<sub>3</sub> à 117 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 468 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 313 Hz;
- Aromatiques de 412 à 443 Hz.

*Exemple 4: Isomère B de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On mélange 5,3 g d'isomère B du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique de méthyle obtenu à l'exemple 2 et à l'issue d'une seconde mise en œuvre du mode opératoire décrit à l'exemple 2, 10 ml d'eau, 1,2 g d'hydroxyde de potassium en pastilles et 50 ml de méthanol, agite 20 h à température ambiante, ajoute 200 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 80 ml d'éther, puis acidifie la solution aqueuse par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 3 fois 100 ml d'éther, réunit les extraits, lave l'extrait par 2 fois 80 ml d'eau, sèche la phase éthérée sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous vide et obtient 4,8 g de cristaux que l'on recristallise dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20), sèche et obtient 4,4 g d'isomère B de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 171°C.

*Analyse:* (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>Cl)

Calculé: C % 63,06 H % 4,30 Cl % 11,63  
Trouvé: 63,1 4,4 11,7

*Spectre RMN* (fréquence de base: 60 Hz)

- CH<sub>3</sub> à 124 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 329 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 341 Hz;
- Aromatiques de 408 à 445 Hz.

*Exemple 5: Acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racèmes diastéréoisomères)*

On mélange en agitant 8 g d'amidure de sodium et 100 ml de toluène, ajoute, goutte à goutte à la température ambiante, une suspension obtenue par dispersion de 24,9 g de 5-chloro 2-hydroxy α-méthyl α-phénylbenzéneméthanol dans 250 ml de toluène, porte le mélange au reflux pendant 6 h, refroidit le mélange jusqu'à ce qu'il soit à la température ambiante, ajoute par petites portions 17 g de dichloro 2,2-propionate de sodium, porte à nouveau au reflux pendant 6 h, refroidit jusqu'à température ambiante et ajoute 700 ml d'eau. On acidifie par addition d'une solution d'acide chlorhydrique N, réalcalinise par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On recueille la phase aqueuse d'extraction que l'on lave par 3 fois 100 ml d'éther, acidifie l'extrait aqueux par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N et extrait par 3 fois 100 ml d'éther, réunit les extraits organiques que l'on lave par 3 fois 80 ml d'eau et sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous vide et obtient 23 g d'acide 6-chloro, 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 181°C.

*Analyse:* (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 64,06 H % 4,74 Cl % 11,12  
Trouvé: 64,0 4,8 11,2

*Exemple 6: Isomères A et B du 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On mélange 23 g d'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique sous forme de mélange des deux racèmes diastéréo-isomères A et B obtenus à l'exemple 5, 100 g de résine Redex CF (résine cationique forte sulfonique acide), 250 ml de méthanol, porte au reflux pendant 20 h, refroidit jusqu'à la température ambiante, essore la résine, la rince avec du solvant et concentre le filtrat sous vide. On obtient 20 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne de silice sous pression de 1,5 kg, en éluant au mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C) et obtient 1,7 g d'isomère A du 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle. F = 134°C.

*Analyse:* (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 64,96 H % 5,15 Cl % 10,65  
Trouvé: 65,2 5,2 10,9

*Spectre RMN* (fréquence de base: 60 Hz)

- Les CH<sub>3</sub> à 103 et 113 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 172 Hz;
- Aromatiques de 419 à 447 Hz.

On obtient aussi 8,2 g d'isomère B (sous la forme d'une huile) du 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyl.

*Analyse:* (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 64,96 H % 5,15 Cl % 10,65  
Trouvé: 65,8 5,1 10,8

*Spectre RMN* (fréquence de base: 60 Hz)

- Les CH<sub>3</sub> à 106 et 117 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 224 Hz;
- Aromatiques de 415 à 455 Hz.

*Exemple 7: Isomère A de l'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On mélange 1,6 g d'isomère A du 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 6, 20 ml de méthanol, 2 ml d'eau et 0,56 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, agite le mélange 48 h à la température ambiante, ajoute 100 ml d'eau, recueille la phase aqueuse que l'on lave par 3 fois 50 ml d'éther, acidifie la solution aqueuse par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N, et extrait par 4 fois 50 ml d'éther, réunit les extraits éthérés que l'on lave par 3 fois 50 ml d'eau, puis sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous vide et obtient 1,5 g de produit que l'on recristallise dans 80 ml de cyclohexane et obtient 1,2 g d'isomère A de l'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 184°C.

*Analyse:* (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 64,06 H % 4,74 Cl % 11,12  
Trouvé: 64,1 4,8 11,1

*Spectre RMN* (fréquence de base: 60 Hz)

- Les CH<sub>3</sub> à 101,5 Hz et 113 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 342 Hz;
- Aromatiques de 412 à 442 Hz.

*Exemple 8: Isomère B de l'acide 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On mélange 8 g d'isomère B du 6-chloro 2,4-diméthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 6, 80 ml de méthanol, 8 ml d'eau et 2,8 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, agite 24 h à la température ambiante, ajoute 150 ml d'eau, recueille la phase aqueuse que l'on lave par 3 fois 60 ml d'éther. On acidifie la solution aqueuse par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N et extrait par 4 fois 60 ml d'éther éthylique. On réunit les extraits éthérés et les lave par 2 fois 80 ml d'eau, puis sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous vide et obtient 7,2 g de produit que l'on recristallise dans 80 ml de cyclohexane. On sèche et obtient 4,5 g

d'isomère B de l'acide 6-chloro 2,4-diméthyle 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 125°C.

Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>Cl)

Calculé: C % 64,06 H % 4,74 Cl % 11,12

Trouvé: 64,2 5,0 11,2

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- Les CH<sub>3</sub> à 104 et 119 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à ≈ 540 Hz;
- Aromatiques de 417 à 455 Hz.

Exemple 9: Acide 6-chloro 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique

On mélange 10,35 g d'amidure de sodium et 100 ml de toluène, introduit, goutte à goutte à la température ambiante et sous agitation, une solution obtenue par dissolution de 30,1 g de 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol dans 200 ml de toluène anhydre, agite 2 h à température ambiante, porte le mélange au reflux pendant 6 h, refroidit le mélange à température ambiante et ajoute par petites portions 22,3 g de dichloracétate de potassium, ajoute 20 ml d'hexaméthylphosphoramide, agite 20 h à température ambiante, porte le mélange au reflux du toluène pendant 4 h, laisse revenir à la température ambiante, ajoute 20 ml d'acétate d'éthyle, puis lentement 250 ml d'eau. On recueille la phase aqueuse, extrait à nouveau la phase organique par 3 fois 100 ml d'eau et réunit les différents extraits aqueux que l'on lave par 3 fois 100 ml d'éther. On acidifie la phase aqueuse d'extraction qui contient le sel de potassium du produit attendu par barbotage d'anhydride sulfureux, extrait par 3 fois 100 ml d'éther, réunit les extraits, lave par 3 fois 100 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, évapore le solvant sous vide et obtient 24 g de produit brut que l'on délite dans du cyclohexane, obtient des cristaux que l'on recristallise dans 520 ml d'un mélange benzène/cyclohexane (7/3) et obtient 5,3 g d'acide 6-chloro 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 194°C.

Analyse: (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 61,97 H % 3,81 Cl % 12,20

Trouvé: 62,2 3,9 12,1

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- Les hydrogènes en positions 2 et 4 à 343,5 Hz et 364 Hz;
- COOH à ≈ 514 Hz;
- Aromatiques de 398 à 442,5 Hz.

Exemple 10: Acide 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique

On mélange 12,4 g de 5-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ , $\alpha$ -diphénylbenzéneméthanol, 150 ml de toluène, 3,2 g d'amidure de sodium, porte le mélange au reflux pendant 6 h, refroidit jusqu'à la température ambiante et ajoute 6,8 g de dichloracétate de potassium, porte à nouveau au reflux pendant 6 h, refroidit jusqu'à la température ambiante et ajoute 300 ml d'eau. On acidifie légèrement par addition d'une solution d'acide chlorhydrique N, puis alcalinise par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On lave par 2 fois 100 ml de chlorure de méthylène, puis acidifie par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 3 fois 100 ml d'éther, réunit les extraits éthérisés, lave par 2 fois 80 ml d'eau, puis sèche sur sulfate de magnésium et traite au charbon actif. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 7 g de produit que l'on recristallise dans 300 ml de benzène. On obtient 4,6 g d'acide 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique. F = 226°C.

Analyse: (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>Cl)

Calculé: C % 68,76 H % 4,12 Cl % 9,67

Trouvé: 69,1 4,3 9,5

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- Hydrogène en position 2 à 325 Hz;
- COOH à ≈ 313 Hz;
- Aromatiques de 405 à 443 Hz.

Exemple 11: Isomère A du 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle

On peut préparer de manière analogue à ce qui précède le composé mentionné dans le titre.

Un échantillon du produit a été recristallisé dans le méthanol. F = 124°C.

Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>)

Calculé: C % 71,82 H % 5,67

Trouvé: 72,1 5,8

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- Hydrogène en position 2 à 312 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 231 Hz;
- CH<sub>3</sub> géminé à phényle: 117 Hz;
- Aromatiques de 410 à 450 Hz.

Exemple 12: Isomère A de l'acide 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique

On mélange sous agitation 9,7 g d'isomère A du 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 11, 4 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, 10 ml d'eau, 90 ml de méthanol, maintient sous agitation 16 h à température ambiante, ajoute 400 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 100 ml de chlorure de méthylène, acidifie la phase aqueuse par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N,

extrait par 3 fois 150 ml de chlorure de méthylène, réunit les extraits, lave par deux fois 80 ml d'eau, sèche sur chlorure de calcium, évapore le solvant sous vide, récupère 8 g de produit que l'on recristallise dans un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (20/80) et obtient 5,1 g d'isomère A de l'acide 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

F = 163°C.

Analyse: (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>)

Calculé: C % 71,10 H % 5,22

Trouvé: 71,1 5,3

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- CH<sub>3</sub> à 119 Hz;
- COOH à 534 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 316 Hz;
- Aromatiques de 418 à 450 Hz.

Exemple 13: Isomère B du 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle

On peut préparer de manière analogue à ce qui précède le composé mentionné dans le titre.

Un échantillon du produit est recristallisé dans le méthanol. F = 137°C.

Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>)

Calculé: C % 71,82 H % 5,67

Trouvé: 71,8 5,8

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- CH<sub>3</sub> à 128 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 234 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 347 Hz;
- Aromatiques de 410 à 465 Hz.

Exemple 14: Isomère B de l'acide 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique

On mélange sous agitation 10,2 g de l'isomère B du 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 13, 4 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, 10 ml d'eau et 90 ml de méthanol, maintient sous agitation pendant 16 h à température ambiante, ajoute 500 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 80 ml de chlorure de méthylène, acidifie la phase aqueuse par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N,

extrait par 3 fois 100 ml de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 80 ml d'eau, sèche sur chlorure de calcium, évapore le solvant sous vide, obtient 9 g de produit que l'on recristallise dans un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (20/80) et obtient 6,7 g de produit attendu. F = 153°C.

Analyse:  $(C_{16}H_{14}O_4)$

Calculé: C % 71,10 H % 5,22

Trouvé: 71,1 5,3

Spectre RMN (fréquence de base: 60 Hz)

- $CH_3$  à 128 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 348 Hz;
- Aromatiques de 410 à 460 Hz.

*Exemple 15: 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.*

On mélange par agitation 11 g d'acide 6-chloro 4,4-diphényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 10, 50 g de résine Redex CF (résine cationique forte sulfonique acide), 200 ml de méthanol, porte au reflux pendant 16 h, refroidit jusqu'à température ambiante, essore la résine, la lave à l'éther et concentre le filtrat sous vide.

On reprend le produit brut obtenu dans 200 ml d'éther, lave la phase organique par 100 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis par deux fois 100 ml d'eau. On séche la phase étherée sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, évapore le solvant et obtient 6,3 g de produit que l'on recristallise dans 140 ml de cyclohexane. On séche et obtient 5,1 g de produit attendu.  $F = 172^\circ C$ .

Analyse:  $(C_{22}H_{17}O_4Cl)$

Calculé: C % 69,38 H % 4,50 Cl % 9,31

Trouvé: 69,7 4,6 9,3

Spectre RMN (fréquence de base 60 MHz)

(deutérochloroforme)

- $COOCH_3$  à 230 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 324 Hz;
- Aromatiques de 406 à 443 Hz.

*Exemple 16: Isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate d'éthyle.*

*Stade A: Isomère du chlorure de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On mélange par agitation 4,9 g de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 3, 50 ml de benzène anhydre, refroidit la suspension jusqu'à la température de  $10^\circ C$ , puis ajoute goutte à goutte 2,3 ml de triéthylamine, ajoute ensuite goutte à goutte, à la même température, une solution de 1,5 ml de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène anhydre, porte la solution 2 h au reflux, refroidit à température ambiante, essore le précipité et recueille le produit attendu en solution.

*Stade B: Isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate d'éthyle.*

On mélange 3 ml d'éthanol absolu, 50 ml de benzène anhydre, 2,3 ml de triéthylamine, ajoute goutte à goutte à température ambiante la solution de chlorure d'acide obtenue au stade A, maintient sous agitation pendant 20 h à température ambiante, essore et lave le précipité de chlorhydrate de triéthylamine au benzène froid, lave le filtrat par deux fois 40 ml d'eau, séche la phase organique sur chlorure de calcium, traite au charbon actif, évapore le solvant sous vide, obtient 9 g de produit brut que l'on recristallise dans 30 ml d'hexane et obtient après séchage 4 g de produit attendu.  $F = 92^\circ C$ .

Analyse:  $(C_{18}H_{17}O_4Cl)$

Calculé: C % 64,97 H % 5,15 Cl % 10,65

Trouvé: 65,1 5,3 10,8

*Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base: 60 MHz)*

- $CH_3$  de  $C_2H_5$  à 72,5-79,5-87 Hz;
- $CH_3$  en position 4 à 116 Hz;
- $CH_2$  de  $C_2H_5$  à 247,5-255-262-269 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 308 Hz;
- Aromatiques de 412 à 441 Hz.

*Exemple 17: Isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de sodium*

On mélange 0,6 g d'hydroxyde de sodium, 250 ml d'éthanol absolu, ajoute à température ambiante, 4,6 g de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 3, on porte 5 mn à ébullition, filtre, refroidit jusqu'à la température ambiante, ajoute au filtrat 500 ml d'éther et maintient sous agitation pendant 16 h à température ambiante. On filtre et obtient après séchage 3,8 g de produit attendu.  $F = 160^\circ C$ .

Analyse:  $(C_{16}H_{12}O_4ClNa)$

Calculé: C % 58,82 H % 3,70 Cl % 10,85

Trouvé: 58,5 3,8 10,7

*Exemple 18: Isomères d et l de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

*1) Isomère l*

*Stade A: Sel de l 1-p-nitrophényl 2-amino 1,3-propanediol de l'isomère l de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On mélange 15,2 g d'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 3, 16,2 g de l 1-p-nitrophényl 2-amino 1,3-propanediol et 800 ml d'acétate d'éthyle.

On porte le mélange au reflux, on maintient le reflux après précipitation du sel formé pendant 5 mn. On amène à température ambiante, essore le précipité obtenu, le rince à l'acétate d'éthyle, séche sous vide et récupère 10 g de produit brut. (On conserve les eaux mères pour la séparation de l'isomère d brut (voir plus loin).)

On recristallise les 10 g de produit brut obtenu dans l'isopropanol et obtient finalement 6,4 g de produit attendu.  $F = 218^\circ C$   $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1\%$ , éthanol).

Un échantillon de ce produit est recristallisé dans un peu d'isopropanol.  $F = 218^\circ C$ .

*Stade B: Isomère l de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On met en suspension le sel ainsi purifié obtenu au stade A ci-dessus, dans 150 ml d'acide chlorhydrique N, puis on extrait par 3 fois 75 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 3 fois 50 ml d'eau, séche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous vide, obtient 3,5 g de produit brut que l'on cristallise dans le cyclohexane, obtient 2,7 g de cristaux que l'on purifie par recristallisation dans le cyclohexane, obtient 2,3 g de cristaux fondant à 113-114°C puis recristallisant et fondant à 128°C. On récristallise à nouveau dans 80 ml de cyclohexane et obtient 1,8 g de produit attendu fondant à 113°C.

On obtient, à partir des eaux mères de recristallisations précédentes, 0,5 g de produit attendu. On rassemble ces 0,5 g de produit et le 1,8 g de produit obtenu précédemment, recristallise les 2,3 g de produit dans 50 ml de cyclohexane en maintenant le reflux du solvant pendant 20 mn et obtient alors 2 g de produit attendu.  $F = 140^\circ C$ .

(Les variations dans les différents points de fusion relevés pour le produit attendu sont probablement dues à des variations de structure cristalline.)

Analyse:  $(C_{16}H_{13}ClO_4)$

Calculé: C % 63,06 H % 4,30 Cl % 11,63

Trouvé: 63,2 4,4 11,6

Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base: 60 MHz)

- $CH_3$  à 116,5 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 313 Hz;
- Aromatiques de 415 à 443 Hz;
- OH à environ 540 Hz.

*Pouvoir rotatoire*

$[\alpha]_D^{20} = -157^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 1\%$ , éthanol 95%).

*2) Isomère d*

*Stade A: Isomère d de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl-4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique brut.*

On reprend les eaux mères d'acétate d'éthyle, de salification de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique par 10 g 1-p-nitrophénol 2-amino 1,3-propanediol.

On concentre la solution sous vide, récupère 17,8 g de produit brut que l'on traite par 200 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 3 fois 100 ml d'éther, lave la phase organique par 2 fois 50 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous vide. On obtient 8,4 g de résidu que l'on reprend par 150 ml d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30) et porte au reflux, laisse refroidir, essore l'acide racémique de départ résiduel qui cristallise, concentre le filtrat sous vide, et obtient 7 g de produit attendu.

*Stade B: Sel de d 1-p-nitrophénol 2-amino 1,3-propanediol de l'isomère d de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On reprend le résidu obtenu précédemment dans 300 ml d'acétate d'éthyle et ajoute à la solution 7,4 g de d 1-p-nitrophénol 2-amino 1,3-propanediol.

On porte la suspension au reflux, laisse refroidir, après précipitation du sel formé jusqu'à la température ambiante, essore le précipité, rince avec un peu d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage 11,4 g de produit attendu fondant à 200°C.

On recristallise dans 1,1 l d'isopropanol, obtient 6,2 g de produit attendu, F = 218°C, que l'on recristallise dans 800 ml d'isopropanol et obtient 5 g de produit attendu. F = 218°C environ.

*Stade C: Isomère d de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl-4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On reprend le sel obtenu précédemment dans 150 ml d'eau, acidifie par de l'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 fois 100 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 2 fois 50 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous vide; on obtient 2,9 g de produit brut que l'on reprend dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C).

On obtient finalement, après séparation, 2,4 g de produit attendu. F = 128°C.

$[\alpha]_D^{20} = +153^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1%, éthanol).

On recristallise ce produit dans 100 ml de cyclohexane, obtient 2 g de produit attendu. F = 128°C.

$[\alpha]_D^{20} = +153^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1%, éthanol).

On recristallise à nouveau dans 60 ml de cyclohexane et obtient finalement 1,7 g de produit attendu. F = 140°C.

(Comme pour l'isomère *c*, l'isomère *d* présente plusieurs points de fusion. Cela est dû probablement à des variations de structure cristalline.)

*Analyse:* (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 63,06 H % 4,30 Cl % 11,63

Trouvé: 63,2 4,3 11,6

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base: 60 MHz)

- CH<sub>3</sub> à 117 Hz;
- Phényle monosubstitué à 440 Hz;
- Aromatiques 413 à 440 Hz;
- OH à 485 Hz;
- Hydrogène en 2 à 3 12,5 Hz.

*Pouvoir rotatoire*

$[\alpha]_D^{20} = +154,5^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 1%, éthanol).

*Exemple 19: Acide 6-chloro 4-(3-chlorophénol) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des racèmes diastéréoisomères)*

On mélange en agitant 10 g d'amidure de sodium et 200 ml de toluène anhydre, ajoute ensuite, à température ambiante et par petites portions, une suspension obtenue par dissolution de 28,3 g de 1-[5-chloro 2-hydroxyphénol] 1-[3-chlorophénol]éthanol

dans 250 ml de toluène, puis on porte le mélange au reflux pendant 6 h (on ajoute encore 1 g d'amidure de sodium au mélange). Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute, par petites portions en agitant, 25 g de dichloracétate de potassium, et porte à nouveau le mélange au reflux pendant 6 h. Après retour à la température ambiante, on ajoute lentement 150 ml d'eau, puis 150 ml d'HCl 2N. On recueille la phase organique, puis on extrait de nouveau la phase aqueuse par 2 fois 100 ml d'éther. On lave la phase organique d'extraction par 2 fois 100 ml d'eau. On extrait la phase organique par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 2 fois 100 ml d'eau. On lave la phase aqueuse d'extraction par 3 fois 100 ml d'éther, puis on acidifie lentement la phase aqueuse, par une solution d'HCl 2N. On extrait alors la phase aqueuse par 3 fois 150 ml d'éther. On lave la phase organique d'extraction par 2 fois 75 ml d'eau. On la traite au charbon actif et la sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous vide, et l'on obtient finalement 29,3 g de produit attendu.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme)

(fréquence de base: 60 MHz)

- CH<sub>3</sub> à 117 et 125,5 Hz;
- COOH à 588 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 315,5 et 346 Hz;
- Aromatiques de 412 à 455 Hz.

Le 1-[5-chloro 2-hydroxyphénol] 1-[3-chlorophénol]éthanol utilisé au départ de la préparation de l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophénol) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique peut être préparé de la manière suivante:

On disperse en agitant 11 g de magnésium en tournures dans 100 ml d'éther anhydre, ajoute, goutte à goutte à température ambiante et sous agitation, une solution obtenue par dissolution de 64 g d'iodure de méthyle dans 100 ml d'éther anhydre. On maintient un léger reflux du solvant pendant l'addition et poursuit le reflux pendant 1 h, ramène à température ambiante, puis ajoute goutte à goutte en 25 mn une solution de 31,7 g de (5-chloro 2-hydroxyphénol) (3-chlorophénol)méthanone dans 100 ml d'éther anhydre et 150 ml de benzène anhydre.

On distille l'éther, ajoute 250 ml de benzène anhydre, puis porte la solution au reflux pendant 4 h.

On refroidit le mélange jusqu'à température ambiante et, en maintenant à cette température au moyen d'un bain de glace, on hydrolyse au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique N.

On recueille la phase organique, extrait de nouveau la phase aqueuse par 2 fois 80 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 3 fois 80 ml d'eau, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, puis évapore le solvant sous vide.

On obtient alors 31,5 g de produit attendu, que l'on recristallise dans 750 ml de cyclohexane.

On obtient finalement 25,5 g de produit attendu. F = 125°C.

*Analyse:* (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Calculé: C % 59,38 H % 4,27 Cl % 25,04

Trouvé: 59,2 4,3 24,9

La [5-chloro 2-hydroxyphénol] [3-chlorophénol]méthanone utilisée au départ de la préparation de 1-[5-chloro 2-hydroxyphénol] 1-[3-chlorophénol]éthanol ci-dessus peut être préparé ainsi:

*Stade A: 3-chlorobenzoate de 4-chlorophényle.*

On mélange en agitant 5,87 g de 4-chlorophénol, 46,1 g de triéthylamine et 250 ml de benzène anhydre, refroidit à 10°C, ajoute goutte à goutte une solution de 80 g de chlorure de l'acide 3-chlorophénolcarboxylique dans 100 ml de benzène anhydre, maintient sous agitation à température ambiante pendant une nuit, filtre, essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, recueille le filtrat et amène à sec. On obtient 122 g de produit brut que l'on cristallise dans 200 ml d'un mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C).

On obtient 116 g de produit attendu.  $F = 72^\circ\text{C}$ .

Analysé:  $(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2)$

Calculé: C % 58,45 H % 3,02 Cl % 26,55

Trouvé: 58,5 3,0 26,2

Stade B: [5-Chloro 2-hydroxyphényle]

[3-chlorophényle]méthanone.

On mélange sous agitation 64,5 g de 3-chlorobenzoate de 4-chlorophényle obtenu au stade précédent et 32 g de chlorure d'aluminium, chauffe progressivement, sous agitation, le mélange à  $160^\circ\text{C}$ , maintient à cette température pendant 30 mn, ramène à la température ambiante, reprend le produit brut obtenu par du chlorure de méthylène, hydrolyse la solution organique lentement au début, par 250 ml d'acide chlorhydrique N, décante la phase organique, extrait ensuite la phase aqueuse par 2 fois 70 ml de chlorure de méthylène, lave la phase organique d'extraction par 3 fois 70 ml d'eau, sèche la phase organique sur chlorure de calcium, puis évapore le solvant sous vide. On obtient finalement 60 g de produit brut que l'on cristallise dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C).

On essore, sèche et obtient 41,3 g de produit attendu.

On recristallise un échantillon de ce produit dans le cyclohexane.  $F = 72^\circ\text{C}$ .

Analysé:  $(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2)$

Calculé: C % 58,45 H % 3,02 Cl % 26,55

Trouvé: 58,4 3,2 26,6

Exemple 20: Isomères A et B de 6-chloro 4-(3-chlorophényle)

4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.

On mélange en agitant 29,3 g d'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique sous forme de mélange des deux racémates diastéréo-isomères obtenus à l'exemple 19, 300 ml de méthanol et 30 g de résine cationique forte sulfonique acide, porte au reflux pendant 20 h, sous agitation, refroidit jusqu'à température ambiante, essore la résine, la rince avec du méthanol et concentre le filtrat sous vide. On obtient 20 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne de silice sous pression en éluant au mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C) et obtient, après fractionnement et évaporation du solvant 9,5 g d'isomère A attendu, dont on purifie 4 g par recristallisation dans le méthanol: on obtient 3,2 g d'isomère A attendu purifié.  $F = 112^\circ\text{C}$ .

Analysé:  $(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}_2)$

Calculé: C % 57,97 H % 3,72 Cl % 20,13

Trouvé: 57,9 4,0 19,8

Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base: 90 MHz)

-  $\text{CH}_3$  à 172 Hz;

-  $\text{COOCH}_3$  à 345 Hz;

- Hydrogène en position 2 à 461,5 Hz;

- Aromatiques de 623 à 660 Hz

et 8,4 g d'isomère B attendu, sous forme de produit brut.

Analysé:  $(\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}_2)$

Calculé: C % 57,97 H % 3,72 Cl % 20,13

Trouvé: 58,2 4,0 20,1

Spectre RMN (deutérochloroforme)

(fréquence de base: 90 MHz)

-  $\text{CH}_3$  à 184 Hz;

-  $\text{COOCH}_3$  à 343,5 Hz;

- Hydrogène en position 2 à 509 Hz;

- Aromatiques de 612 à 674 Hz.

Exemple 21: Isomère A de l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényle)

4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.

On mélange en agitant 6,5 g d'isomère A de 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle, obtenu à l'exemple 20, 2,8 g d'hydroxyde de

potassium en pastilles, 10 ml d'eau et 100 ml de méthanol, agite le mélange 16 h à la température ambiante, ajoute 200 ml d'eau, lave la solution aqueuse par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait la phase aqueuse par 3 fois 80 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 2 fois 50 ml d'eau, sèche la phase éthérée sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous vide, obtient 6,1 g de produit que l'on recristallise dans 100 ml de cyclohexane. On obtient 3,6 g de produit attendu.  $F = 131^\circ\text{C}$ .

Analysé:  $(\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2)$

Calculé: C % 56,66 H % 3,57 Cl % 20,90

Trouvé: 56,7 3,7 20,6

Spectre RMN (deutérochloroforme)

(fréquence de base: 60 MHz)

-  $\text{CH}_3$  à 174,5 Hz;

- Hydrogène en position 2 à 466,5 Hz;

- Aromatiques = pics de 625 à 665 Hz.

Exemple 22: Isomère B de l'acide 6-chloro 4-(3-chlorophényle)

4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique

On mélange en agitant 5,3 g d'isomère B de 6-chloro 4-(3-chlorophényle) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle, obtenu à l'exemple 20, 2,4 g d'hydroxyde de potassium en pastilles, 10 ml d'eau, 100 ml de méthanol, agite le mélange une nuit à température ambiante, ajoute 250 ml d'eau, lave ensuite la phase aqueuse par 2 fois 80 ml d'éther, acidifie la solution aqueuse par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait la phase aqueuse par 3 fois 80 ml d'éther, lave la phase organique par 2 fois 50 ml d'eau, sèche la phase éthérée sur sulfate de magnésium, concentre sous vide et obtient 5,3 g de produit attendu que l'on recristallise dans 110 ml d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/30). On obtient 4 g de produit attendu purifié.  $F = 177^\circ\text{C}$ .

Analysé:  $(\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2)$

Calculé: C % 56,66 H % 3,87 Cl % 20,90

Trouvé: 56,8 3,8 20,9

Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base 90 MHz)

-  $\text{CH}_3$  à 185,5 Hz;

- Hydrogène en position 2 à 510 Hz;

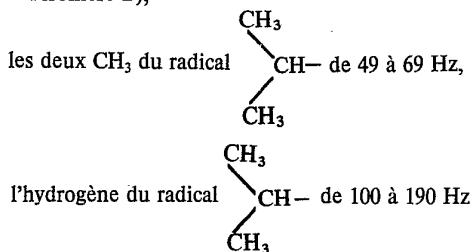
- Aromatiques de 610 à 673 Hz.

Exemple 23: Acide 6-chloro 4[(1-méthyl)éthyl] 4-phényle-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racémates diastéréoisomères)

On mélange en agitant 8,1 g d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile, 60 ml de dioxane anhydre et 360 mg de dibenzo-18 couronne-6, du type décrit dans «Synthesis», 1976, p. 168, ajoute en maintenant la solution à température ambiante, en 10 mn en agitant, une solution de 3,66 ml d'acide dichloracétique dans 60 ml de dioxane anhydre, ajoute ensuite, à température ambiante, une solution de 8,7 g de 5-chloro  $\alpha$ -[(1-méthyl)éthyl] 2-hydroxy  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol dans 30 ml de dioxane anhydre, chauffe la suspension pendant 10 h à 90-100°C, amène à température ambiante, ajoute goutte à goutte en refroidissant par un bain d'eau glacée, 500 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 200 ml d'éther, extrait la phase éthérée par 3 fois 100 ml d'hydroxyde de sodium 2N. On acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique 2N et on extrait l'acide libéré par 3 fois 150 ml d'éther, lave la phase éthérée par 3 fois 100 ml d'eau, extrait l'acide formé sous forme de sel de sodium par extraction de la phase éthérée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 3 fois 100 ml d'eau, lave la phase aqueuse d'extraction par 2 fois 80 ml d'éther, acidifie par addition d'acide chlorhydrique 2N, extrait l'acide ainsi libéré, par 3 fois 150 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 3 fois 80 ml d'eau, sèche et traite au charbon actif, amène à sec et obtient 8,8 g de produit attendu, sous la forme d'une huile.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base de l'appareil 60 MHz)

- Hydrogène en position 2 à 323 Hz (pic correspondant à l'isomère A),
- Hydrogène en position 2 à 335 Hz (pic correspondant à l'isomère B),



- Aromatiques de 410 à 465 Hz;
- OH à 490 Hz.

Le 5-chloro  $\alpha$ -[(1-méthyl)éthyl] 2-hydroxy  $\alpha$ -phénylbenzène-méthanol, utilisé au départ de la préparation ci-dessus, a été préparé comme suit:

On mélange par agitation 21,4 g de magnésium en tournures, 200 ml d'éther anhydre et 2 ml de bromure d'isopropyle.

On agite jusqu'à ce que se forme le magnésien attendu, puis ajoute goutte à goutte, de façon à maintenir un léger reflux et à la température ambiante, une solution de 110,8 g de bromure d'isopropyle dans 400 ml d'éther anhydre. Lorsque l'addition est terminée, on poursuit le reflux pendant 2 h. Par ailleurs, on mélange 58,2 g de [(5-chloro 2-hydroxyphényl)phénylméthano, 600 ml de benzène anhydre, ajoute ensuite, goutte à goutte à température ambiante, 520 ml de la solution de magnésien préparée ci-dessus.

On distille l'éther en le remplaçant progressivement par du benzène. On poursuit le reflux pendant 6 h.

Après refroidissement à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur 1 l d'une solution glacée de chlorure d'ammonium à 10%. On décante la phase organique, extrait la phase aqueuse par 2 fois 150 ml d'éther. On rassemble les phases organiques, les lave par 3 fois 100 ml d'eau, sèche, traite au charbon actif, évapore le solvant sous vide. On obtient 74 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne de silice en éluant au chlorure de méthylène; on obtient, après fractionnement, 18 g de produit brut que l'on reprend par 50 ml de cyclohexane. On obtient 8,7 g de produit attendu. F = 114°C.

On purifie un échantillon de ce produit, par recristallisation dans le cyclohexane. F = 118°C.

*Analyse:* (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Cl)

Calculé: C % 69,43 H % 6,19 Cl % 12,81

Trouvé: 69,7 6,2 12,8

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base de l'appareil utilisé = 60 MHz)

- les 2 CH<sub>3</sub> du radical (1-méthyl)éthyl à 48-55 Hz et 63-70 Hz;
- CH – à ≈ 165 Hz (multiplet);
- OH du méthanol à 165 Hz;
- OH du 2-hydroxy à 537 Hz;
- Aromatiques de 395 à 455 Hz.

*Exemple 24: Isomère A du 6-chloro 4-[(1-méthyl)éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

*Stade A: Chlorure de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-[(1-méthyl)éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On mélange en agitant 8,8 g d'acide 6-chloro 4-[(1-méthyl)éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 22, 100 ml de benzène anhydre, ajoute en maintenant à température ambiante 3,7 ml de triéthylamine, 3,8 ml de chlorure de thionyle, 25 ml de benzène anhydre, porte le mélange au reflux pendant 3 h, refroidit jusqu'à température

ambiante, essore et lave le précipité par un peu de benzène anhydre et recueille le filtrat qui contient le produit attendu.

*Stade B: Isomère A du 6-chloro 4-[(1-méthyl)éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.*

- 5 On mélange, en agitant, 50 ml de benzène anhydre, 4 ml de méthanol anhydre et 3,7 ml de triéthylamine, ajoute goutte à goutte à température ambiante le filtrat obtenu au stade A ci-dessus, agite le mélange 50 h à température ambiante, essore et lave avec un peu de benzène le précipité, recueille le filtrat, 10 lave avec de l'hydroxyde de sodium 2N, puis à l'eau jusqu'à pH neutre. On sèche la phase organique, traite au charbon actif, amène à sec, obtient 7,3 g de produit brut que l'on cristallise dans le méthanol, essore, sèche les cristaux obtenus et recueille 4,5 g de produit attendu que l'on purifie par deux recristallisations dans le méthanol. On obtient 1,8 g de produit attendu purifié. F = 114-115°C.

*Analyse:* (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>)

Calculé: C % 65,80 H % 5,52 Cl % 10,22  
Trouvé: 65,8 5,6 10,2

20 *Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base: 90 MHz)

- les deux CH<sub>3</sub> du radical (1-méthyl)éthyl à 74 et 77 Hz;
- le –CH– du radical (1-méthyl)éthyl de 187 à 239 Hz
- COOCH<sub>3</sub> à 351 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 479 Hz;
- Aromatiques: pics de 616 à 681 Hz.

*Exemple 25: Acide 6-chloro 4-[(1,1-diméthyl)éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racèmes diastéréo-isomères)*

- 30 On mélange en agitant 12,8 g d'hydrure de sodium à 50% dans de l'huile, 100 ml de dioxane anhydre, 600 mg de dibeno 18-couronne-6, ajoute ensuite goutte à goutte en maintenant la 35 solution à température ambiante, une solution de 5,82 ml d'acide dichloracétique dans 100 ml de dioxane, maintient la suspension à température ambiante, ajoute goutte à goutte une solution de 14,1 g de 5-chloro  $\alpha$ -(1,1-diméthyl)éthyl 2-hydroxy  $\alpha$ -phénylbenzèneméthanol dans 100 ml de dioxane, puis chauffe le 40 mélange à 80°C pendant 6 h, refroidit jusqu'à la température ambiante et en maintenant à cette température par un bain d'eau glacée, on ajoute 400 ml d'eau, extrait la phase aqueuse par 600 ml d'éther, extrait par 3 fois 100 ml d'hydroxyde de sodium 0,1N, acidifie la phase aqueuse d'extraction par de l'acide 45 chlorhydrique 2N, extrait par 3 fois 150 ml d'éther, lave la phase organique d'extraction par 3 fois 100 ml d'eau, extrait l'acide sous forme de sel de sodium au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 3 fois 100 ml d'eau et rassemble les extraits aqueux.

- 50 On lave la phase aqueuse par 3 fois 100 ml d'éther, acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique 2N, extrait par 4 fois 150 ml d'éther, lave la phase éthérrée par 3 fois 100 ml d'eau, 55 sèche la phase éthérrée sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, amène à sec, obtient 9,1 g de produit attendu brut.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base de l'appareil: 60 MHz)

- Hydrogène en position 2 à 317 Hz (isomère A);
- Hydrogène en position 2 à 340 Hz (isomère B);
- (1,1-Diméthyl)éthyl à 63 et 65 Hz;
- Aromatiques de 415 à 472 Hz;
- OH à 527 Hz.

Le 5-chloro  $\alpha$ -(1,1-diméthyl)éthyl 2-hydroxy  $\alpha$ -phénylbenzène-méthanol, utilisé au départ de la préparation ci-dessus, a été préparé comme suit:

- 60 65 On mélange 40,2 g de (5-chloro 2-hydroxyphényl)phénylethanol, 400 ml d'éther anhydre, ajoute, goutte à goutte à température ambiante, 192 g d'une solution de terbutyllithium dans le pentane, agite pendant 2 h à température ambiante,

distille l'éther en le remplaçant progressivement par 600 ml de benzène anhydre, porte la solution au reflux du benzène pendant 16 h, refroidit jusqu'à la température ambiante, verse sur 1 l d'une solution glacée de chlorure d'ammonium à 10%, élimine par décantation la phase organique, extrait la phase aqueuse par 2 fois 100 ml d'éther, lave la phase organique par 2 fois 70 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, traite au charbon actif, amène à sec, obtient 50 g de produit brut (sous la forme d'une huile), que l'on chromatographie sur colonne de silice en éluant au chlorure de méthylène, obtient par fractionnement 14,1 g de produit, dont on recristallise un échantillon dans le cyclohexane.  $F = 146^\circ\text{C}$ .

*Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>Cl)*

Calculé: C % 70,22 H % 6,59 Cl % 12,19  
Trouvé: 70,5 6,7 11,9

*Spectre RMN* (deutérochloroforme)

(fréquence de base: 60 MHz)

- OH du radical 2-hydroxy à 530 Hz;
- OH du méthanol à 175 Hz;
- Radical [(1,1-diméthyl)éthyl] à 75 Hz;
- Aromatiques du radical phénol en  $\alpha$  du méthanol de 420 à 455 Hz;
- Autres aromatiques de 400 à 455 Hz.

*Exemple 26: Isomère A du 6-chloro 4-[(1,1-diméthyl)éthyl]*

*4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

*Stade A: Chlorure de l'acide 6-chloro 4-[(1,1-diméthyl)éthyl]*

*4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des racémates).*

On mélange 9,1 g du mélange des racémates diastéréoisomères de l'acide 6-chloro 4-[1,1-diméthyl]éthyl] 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique préparé comme indiqué à l'exemple 25 et 100 ml de benzène anhydre.

On ajoute ensuite progressivement, en maintenant à température ambiante, 3,7 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, une solution de 6,2 g de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène anhydre, porte au reflux pendant 3 h, refroidit jusqu'à température ambiante, essore et lave le précipité au benzène anhydre, recueille le filtrat et concentre la solution sous vide jusqu'à obtenir un volume de solution de 30 ml.

*Stade B: Isomère A du 6-chloro 4-[(1,1-diméthyl)éthyl]*

*4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle.*

On mélange en agitant 3 ml de méthanol, 50 ml de benzène anhydre, 3,7 ml de triéthylamine, refroidit jusqu'à 15-20°C, ajoute goutte à goutte, à cette température, la solution obtenue au stade A ci-dessus à laquelle on a ajouté 30 ml de benzène anhydre, agite pendant 16 h à température ambiante, essore et lave le précipité avec du benzène anhydre.

On concentre le filtrat sous vide et obtient 6,5 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne de silice en éluant au mélange éther éthylique/éther de pétrole (20/80) (Eb. 60-80°C) et obtient, après fractionnement puis évaporation du solvant, le produit brut attendu que l'on cristallise dans 20 ml de méthanol et obtient, après séchage, le produit attendu.

$F = 85^\circ\text{C}$ .

*Analyse: (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl O<sub>4</sub>)*

Calculé: C % 66,57 H % 5,87 Cl % 9,82  
Trouvé: 66,5 6,0 10,00

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base: 60 MHz)

- (1,1-Diméthyl)éthyl à 62 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 117 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 338 Hz;
- Aromatiques: pics de 412 à 468 Hz.

*Exemple 27: Acide 6-fluoro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des racémates diastéréo-isomères)*

On mélange, sous atmosphère d'argon, 25 g d'hydrure de

sodium, 350 cm<sup>3</sup> de dioxane anhydre, 1,55 g de dibenzo-18 couronne-6, ajoute, en 1 h, une solution de 16,5 cm<sup>3</sup> d'acide dichloracétique dans 150 cm<sup>3</sup> de dioxane puis, à la fin de la réaction, ajoute, en 1 h à 22°C, une solution de 31 g de  $\alpha$ -phényl

$\alpha$ -méthyl (5-fluoro 2-hydroxy)phénylméthanol dans 150 cm<sup>3</sup> de dioxane anhydre, on chauffe vers 80°C, agite 6 h à 80-85°C, refroidit, verse sur un mélange glace/eau, extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, extrait au bicarbonat de sodium la phase éthérée, lave au chlorure de méthylène, acidifie les phases alcalines, lave au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et amène à sec sous vide. On obtient 29,5 g de produit attendu brut (sous la forme d'une huile).

*Spectre RMN*

- Hydrogène en position 2 à 310 Hz et CH<sub>3</sub> à 117 Hz (pic correspondant à l'isomère A de l'acide obtenu);
- Hydrogène en position 2 à 339 Hz et CH<sub>3</sub> à 126 Hz (pic correspondant à l'isomère B de l'acide obtenu);
- Aromatiques de 400 à 450 Hz;
- OH à 505 Hz.

L' $\alpha$ -phényl  $\alpha$ -méthyl (5-fluoro 2-hydroxy)phénylméthanol utilisé au départ de la préparation ci-dessus a été préparée comme suit:

On mélange, sous atmosphère d'argon, en agitant, 13,3 g de magnésium en tournures, 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre puis, lentement, une solution de 34,7 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, puis chauffe 1 h au reflux. On ajoute ensuite 220 cm<sup>3</sup> de cette solution de magnésien obtenue à une

solution de 30 g d' $\alpha$ -phényl (5-fluoro 2-hydroxy)phénol méthanol dans 150 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre, distille l'éther tout en le remplaçant par du benzène anhydre, agite ensuite 4 h à environ 78°C, refroidit, verse sur une solution de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et amène à sec sous vide. On obtient 32 g de produit attendu brut.

On recristallise un échantillon de ce produit dans le cyclohexane.  $F = 122^\circ\text{C}$ .

*Analyse: (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>)*

Calculé: C % 72,40 H % 5,64 F % 8,18  
Trouvé: 72,4 5,6 8,2.

*Exemple 28: Isomère A du 6-fluoro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On mélange en agitant 29,5 g du mélange de racémates de l'acide 6-fluoro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 27, 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, 130 g de résidé acide, porte et maintient au reflux pendant 24 h. On refroidit, traite au charbon actif, filtre, rince au méthanol, amène à sec, reprend à l'éther, lave la phase éthérée par 3 fois

200 cm<sup>3</sup> de bicarbonate puis à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, amène à sec sous vide et obtient 23,8 g de produit brut que l'on reprend par 200 cm<sup>3</sup> de méthanol. On obtient 5 g de produit que l'on recristallise dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol. On obtient 4,4 g de produit attendu.  $F = 95^\circ\text{C}$ .

*Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>4</sub>)*

Calculé: C % 67,54 H % 5,00 F % 6,28  
Trouvé: 67,7 5,0 6,2.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) fréquence de l'appareil: 90 MHz

- CH<sub>3</sub> à 171 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 345 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 463 Hz;
- Aromatiques: pics de 615 à 680 Hz.

*Exemple 29: Isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle*

*Stade A: Chlorure de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique.*

On mélange par agitation 4,9 g d'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 3, 50 ml de benzène anhydre, refroidit vers 10°C, ajoute goutte à goutte à cette température 1,66 g de triéthylamine. On ajoute ensuite à cette température et goutte à goutte une solution de 2,5 g de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène anhydre, puis on porte au reflux pendant 2 h. On refroidit la suspension à température ambiante, essore le précipité et recueille le filtrat qui contient le produit attendu.

*Stade B: Isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthyle.*

On mélange par agitation 2,25 g de (2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl)méthanol, 50 ml de benzène anhydre, 2,3 ml de triéthylamine, ajoute goutte à goutte à température ambiante le filtrat recueilli au stade A ci-dessus. On agite 20 h à température ambiante. On filtre, lave le filtrat par une solution de carbonate de sodium à 10%, puis lave à l'eau jusqu'à pH neutre.

On séche la phase benzénique sur chlorure de calcium et traite au charbon actif, évapore le solvant sous vide, obtient 4,5 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne de silice, en éluant au chlorure de méthylène. On obtient, après fractionnement, 2 g de produit attendu brut, sous la forme d'une gomme incolore.

*Analyse:* (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>Cl)

Calculé: C % 63,08 H % 5,53 Cl % 8,46  
Trouvé: 62,0 5,5 8,9.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base de l'appareil: 60 MHz)

- Les CH<sub>3</sub> du 2,2-diméthyldioxolan à = 81-82 Hz;
  - CH<sub>3</sub> en position 4 à 115 Hz;
  - COO-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub> de 215 à 260 Hz.
- $$\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$$
- Aromatiques de 411 à 441 Hz.

*Exemple 30: Chlorhydrate de l'isomère A de 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de 2-(diéthylamino)éthyle*

On porte au reflux sous atmosphère d'azote, en agitant, un mélange de 6,2 g d'isomère A de 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu comme indiqué à l'exemple 16, 100 ml de toluène anhydre et 2,6 g de diéthylaminoéthanol et d'une infime quantité d'hydrure de sodium. On maintient au reflux pendant 3 h, refroidit, ajoute 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans l'éther, ajoute 200 ml d'éther anhydre, filtre, lave à l'éther, séche et obtient 3,7 g de produit que l'on reprend par 20 ml d'isopropanol à 60°C, traite au charbon actif, refroidit, ajoute 50 ml d'éther, filtre, séche et obtient 2,7 g de produit attendu. F = 110°C.

*Analyse:* C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

Calculé: C % 60,00 H % 6,18 Cl % 16,10 N % 3,18  
Trouvé: 59,6 6,4 15,9 3,4.

*Exemple 31: Acide 6-chloro 4-éthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racèmes diastéréo-isomères)*

On mélange sous agitation 250 cm<sup>3</sup> d'ammoniac liquide, que l'on a condensé, avec 100 mg environ de nitrate ferrique, 4,8 g de sodium que l'on ajoute par petites fractions, ajoute ensuite en 1 1/2 h à -28-30°C une solution de 26,2 g de 5-chloro α-éthyl 2-hydroxy α-phénylbenzéneméthanol dans 200 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, augmente la température et chasse l'ammoniac dégagé, chauffe au reflux pendant 3 h, ajoute 100 cm<sup>3</sup> de toluène et, à 50°C, 18 g de dichloroacétate de potassium, maintient une nuit au reflux et ajoute 9 g de dichloroacétate de potassium, agite encore 2 h au reflux, refroidit, verse dans l'eau, élimine la phase

organique, acidifie la phase aqueuse et l'extract à l'éther, lave la phase éthérée par 3 fois 500 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait la phase éthérée par 3 fois 300 cm<sup>3</sup> de bicarbonate de sodium, lave par 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'éther, acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique concentré, extrait par 3 fois 500 cm<sup>3</sup> d'éther, lave à l'eau, séche sur sulfate de magnésium, amène à sec sous vide et obtient 27 g de produit attendu brut.

Le 5-chloro α-éthyl 2-hydroxy α-phénylbenzéneméthanol, utilisé au départ de la préparation du produit de l'exemple 31 ci-dessus, peut être préparé comme indiqué à l'exemple 23, mais en utilisant, au lieu du bromure d'isopropyle, de l'iode d'éthyle. F = 85°C.

*Exemple 32: Isomères A et B de 6-chloro 4-éthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On a utilisé, pour la préparation et l'isolement des deux racèmes diastéréo-isomères A et B de 6-chloro 4-éthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle, à partir du mélange des isomères A et B des acides correspondants, 20 mélange obtenu à l'exemple 31, la même technique que celle décrite à l'exemple 20.

On a ainsi obtenu, à partir de 26 g du mélange des isomères A et B obtenu à l'exemple 31:

4,5 g d'isomère A attendu, que l'on recristallise dans le méthanol au reflux. On obtient 3,5 g d'isomère A attendu purifié. F = 128°C.

*Analyse:* (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>)

Calculé: C % 64,96 H % 5,15 Cl % 10,65  
Trouvé: 65,0 5,2 10,4.

30 *Spectre RMN* (deutérochloroforme) fréquence de base: 60 MHz)

– Ethyle en 4 à 44-51-58 Hz  
110 à 160 Hz;

– COOCH<sub>3</sub> à 232 Hz;

35 – Hydrogène en position 2 à 314 Hz;  
– Aromatiques du noyau 1,3-benzodioxine de 415 à 450 Hz;  
– Phényle en 4 à 445 Hz,  
et 4 g d'isomère B attendu. F = 108°C.

40 *Exemple 33: Acide 6-chloro 5-(4-chlorophényle)4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racèmes diastéréo-isomères)*

On mélange, sous agitation, 250 cm<sup>3</sup> de dioxane, 1,6 g de dibenzo-18 couronne-6, 25 g d'hydrure de sodium puis, en 45 mn, on ajoute une solution de 16 cm<sup>3</sup> d'acide dichloroacétique dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane puis, en 1 h, on ajoute, à 30°C, une solution de 36,6 g de 5-chloro 2-hydroxy α-méthyl α-(4-chlorophényle)benzéneméthanol dans 150 cm<sup>3</sup> de dioxane, chauffe à 80°C pendant 5 h, refroidit, verse sur un mélange de glace et d'eau, extrait par 3 fois 500 cm<sup>3</sup> d'éther, acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique concentré, extrait par 3 fois 500 cm<sup>3</sup> d'éther, extrait la phase éthérée au bicarbonate de sodium, acidifie la phase aqueuse et extrait par 4 fois 300 cm<sup>3</sup> d'éther, lave à l'eau, séche sur sulfate de magnésium, amène à sec sous vide, et obtient 40 g de produit attendu brut.

*Spectre RMN* (deutérochloroforme) (fréquence de base:

60 MHz)

– Hydrogène en position 2 à 309 Hz;

– CH<sub>3</sub> à 116 Hz,

cela correspond à l'un des isomères attendus (isomère A)

– Hydrogène en position 2 à 340 Hz;

– CH<sub>3</sub> à 124 Hz,

cela correspond à l'autre isomère attendu (isomère B)

– Aromatiques de 405 à 445 Hz;

– OH à 510 Hz.

Le 5-chloro 2-hydroxy α-méthyl α-(4-chlorophényle)benzéneméthanol utilisé au départ de la préparation ci-dessus peut être préparé comme suit:

On mélange, sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon, 13,5 g de 2-hydroxy 5-chloroacétophénone, 130 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, refroidit extérieurement par un bain d'eau glacée, introduit, goutte à goutte en maintenant la température intérieure entre 10 à 20°C, 330 cm<sup>3</sup> d'une solution éthérrée, fraîchement préparée et filtrée au magnésium du 1-chloro 4-bromobenzène titrant 0,46 mol/l, maintient sous agitation une nuit à température ambiante. On glace la suspension jaune et introduit goutte à goutte 125 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique aqueux 2N glacé, décante, lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, traite au charbon actif, essore et amène à sec, sous vide, on dissout le résidu dans 100 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et laisse cristalliser sous agitation, essore le précipité, l'empâte par un peu de cyclohexane, le sèche en étuve et obtient 19,3 g de produit attendu. F = 130°C.

Analyse: (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Calculé: C % 59,38 H % 4,27 Cl % 25,04  
Trouvé: 59,7 4,3 24,7.

*Exemple 34: Isomère A du 6-chloro 4-(4-chlorophénol) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On mélange 40 g du mélange des racémates diastéréoisomères de l'acide 6-chloro 4-(4-chlorophénol) 4-méthyl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique, mélange tel qu'obtenu à l'exemple 33, 400 cm<sup>3</sup> de méthanol, 180 g de résine sulfonique forte, agite au reflux pendant 18 h, refroidit, essore, lave 4 fois par 300 cm<sup>3</sup> d'éther, amène à sec sous vide, reprend le résidu par 500 cm<sup>3</sup> d'éther, lave par 3 fois 300 cm<sup>3</sup> de bicarbonate de sodium, puis par 4 fois 500 cm<sup>3</sup> d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, amène à sec sous vide et obtient 35,5 g de produit. On traite le produit obtenu par 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, laisse une nuit à température ambiante, essore, lave au méthanol glacé, obtient 10 g de produit que l'on recristallise dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol, laisse une nuit à température ambiante, et obtient 9,1 g d'isomère A attendu. F = 108°C.

Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

Calculé: C % 57,81 H % 4,0 Cl % 20,0  
Trouvé: 58,0 4,0 19,9.

*Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base: 60 MHz)*

- CH<sub>3</sub> à 115 Hz;
- COOCH<sub>3</sub> à 231 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 308 Hz;
- Aromatiques de 412 à 442 Hz.

*Exemple 35: Acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux récémates diastéréoisomères).*

On mélange 4 g d'amidure de sodium, 50 ml de toluène anhydre, ajoute, goutte à goutte à température ambiante, une solution de 9,95 g de 5-chloro 2-hydroxy α-méthyl α-phénylbenzéneméthanol dans 150 ml de toluène anhydre. On porte le mélange au reflux pendant 6 h, refroidit jusqu'à température ambiante, introduit 10,25 g de dibromoacétate de potassium, porte à nouveau au reflux pendant 6 h. On refroidit et on reprend par 200 ml d'eau, décante, extrait la phase organique par 2 fois 80 ml d'eau, lave la phase aqueuse par 2 fois 80 ml d'éther, acidifie la solution aqueuse par 40 ml d'acide chlorhydrique 2N.

Il se forme un précipité qu'on extrait par 3 fois 100 ml d'éther. On lave les phases organiques par 2 fois 80 ml d'eau, réextract l'acide attendu 3 fois par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium à 5%.

On lave la phase aqueuse d'extraction par 3 fois 80 ml d'éther, on acidifie la solution alcaline par 90 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. On extrait l'acide attendu par 4 fois 100 ml d'éther. On lave la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium en présence de charbon actif, élimine le

solvant sous vide, obtient 7,85 g de produit brut que l'on reprend dans de l'hoxane. On essore et sèche les cristaux obtenus, et obtient 6 g de produit attendu. F = 144°C.

*Spectre RMN (deutérochloroforme) (fréquence de base: 5 60 MHz)*

- CH<sub>3</sub> à 117 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 312 Hz (correspondant à l'isomère A);
- CH<sub>3</sub> à 125,5 Hz;
- Hydrogène en position 2 à 342,5 Hz (correspondant à l'isomère B);
- Aromatiques de 405 à 450 Hz;
- OH à ≈ 350 Hz.

*Exemple 36: Acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racémates diastéréoisomères)*

On mélange 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, 1,35 g d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile; à 15°C, on ajoute 60 mg de dibenzo-18 couronne-6 puis, en 5 mm, 0,61 cm<sup>3</sup> d'acide dichloracétique et 10 cm<sup>3</sup> de dioxane.

On introduit en 10 mm, vers 20°C, 1,25 g de 2-hydroxy 5-chloro α-méthylbenzhydrol et 5 cm<sup>3</sup> de dioxane.

On chauffe alors pendant 6 h vers 80°C, puis refroidit vers 25 20°C, ajoute 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, verse dans l'eau glacée extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle, lave 5 fois avec de l'hydroxyde de sodium 0,1N glacée. On réunit les phases aqueuses, les acidifie jusqu'à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique 2N, extrait 3 fois au chlorure de méthylène, sèche et amène à sec et 30 recueille le produit attendu brut.

*Exemple 37: Sel de pipéridine de l'isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On dissout le mélange des deux racémates diastéréoisomères 35 de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique obtenu à l'exemple 36 précédent dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, ajoute à 10°C 0,8 cm<sup>3</sup> de pipéridine. Le sel de pipéridine attendu cristallise par grattage. On essore après 15 mm, lave à l'acétate d'éthyle, à l'éther, sèche à 20°C sous vide et obtient 855 mg de produit attendu.

On recueille la liqueur mère de cristallisation et la dilue au chlorure de méthylène, lave à l'acide chlorhydrique N glacé, sèche et amène à sec, reprend le résidu par 12 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et ajoute 0,6 cm<sup>3</sup> d'éthérate de trifluorure de bore, 45 laisse reposer ½ h à 20°C, verse sur de la glace, lave 2 fois à l'eau, réextract au chlorure de méthylène, sèche et amène à sec, reprend par 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 0,4 cm<sup>3</sup> de pipéridine, laisse cristalliser et isole 545 mg de produit attendu. Une nouvelle opération effectuée de la même manière, à partir de la

50 liqueur mère de cristallisation (isomérisation par le trifluorure de bore, addition de pipéridine), permet de recueillir encore 130 mg de produit attendu. On a donc obtenu au total 1,53 g de produit attendu. F = ≈ 165°C.

*Exemple 38: Isomère A de l'acide 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique*

On reprend les 1,53 g du sel de pipéridine obtenu à l'exemple 37 précédent, par un mélange de chlorure de méthylène et d'acide chlorhydrique N, lave, sèche, traite au charbon 60 actif, concentre en ajoutant du cyclohexane jusqu'à un volume de 3 cm<sup>3</sup>, essore, lave au cyclohexane, sèche à 40°C sous vide et obtient 1,1 g de produit attendu. F = 175°C.

Ce produit est identique à l'isomère A tel qu'obtenu à l'exemple 3.

*Exemple 39: Acide 7-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (mélange des deux racémates diastéréoisomères)*

On mélange 9,85 g d'hydrure de sodium en suspension à 50% dans l'huile, 100 ml de dioxane, 0,73 g d'éther de 18-couronne-6, ajoute, à température ambiante, sous agitation, une solution de 11,31 g d'acide dichloroacétique dans 120 ml de dioxane, ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 14,550 g de 4-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol dans 200 ml de dioxane et porte le mélange 6 h à 95°C, laisse refroidir le mélange, le verse sur de la glace, ajoute 10 ml d'hydroxyde de sodium 2N, lave la phase aqueuse avec 300 ml d'éther, acidifie la phase aqueuse avec 20 ml d'acide chlorhydrique concentré, extrait l'acide avec 3 fois 250 ml d'éther, lave la phase éthérée avec 2 fois 100 ml d'eau, extrait l'acide de la phase organique par 2 fois 250 ml de bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 5%, lave la phase aqueuse alcaline avec 100 ml d'éther, racidifie avec 50 ml d'acide chlorhydrique concentré, extrait de nouveau l'acide avec 4 fois 250 ml d'éther, décante, lave la phase organique à l'eau par 3 fois 100 ml, sèche sur sulfate de magnésium en présence de charbon actif, filtre, élimine le solvant sous vide et obtient 19,5 g de produit attendu.

*Spectre RMN CDCl<sub>3</sub> 60 MHz.*

- Hydrogène en position 2 à 312 Hz et hydrogènes de CH<sub>3</sub> en position 4 à 116 Hz (correspondant à l'isomère A);
- Hydrogène en position 2 à 343 Hz et hydrogènes de CH<sub>3</sub> en position 4 à 125 Hz (correspondant à l'isomère B).

Le 4-chloro 2-hydroxy  $\alpha$ -méthyl  $\alpha$ -phénylbenzéneméthanol, utilisé au départ de la préparation ci-dessus peut être préparé comme suit:

On mélange sous agitation 16,2 g de 2-hydroxy 4-(chlorophényl)éthanone dans 170 ml d'éther puis introduit, goutte à goutte, à 20°C, 315 ml d'une solution de bromure de phénylmagnésium dans l'éther titrant 0,8 mol/l, laisse sous agitation pendant une nuit à température ambiante, verse le mélange sur de la glace, acidifie par 40 ml d'acide chlorhydrique, extrait par 4 fois 250 ml d'éther, décante, lave les phases organiques par 4 fois 150 ml d'eau, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium en présence de charbon actif, disperse dans 50 ml de cyclohexane, passe à l'étuve sous vide pendant 24 h et obtient 14,45 g de produit attendu dont on recristallise 0,200 g dans le cyclohexane. F = 82°C.

*Analyse: (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl O<sub>2</sub>)*

Calculé: C % 67,61 H % 5,27 Cl % 14,25  
Trouvé: 67,3 5,1 14,3

*Exemple 40: Isomère A du 7-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle*

On dissout 19,5 g du mélange des racèmes diastéréo-

isomères de l'acide 7-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylique (obtenu à l'exemple 39) dans 300 ml de chlorure de méthylène, refroidit à 15°C, ajoute, goutte à goutte, 9,1 g d'éthérate de trifluorure de bore, laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 h, ajoute ensuite 300 ml de méthanol, laisse de nouveau sous agitation pendant une nuit, verse sur 500 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, extrait par 3 fois 200 ml de chlorure de méthylène, lave la phase organique par 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, décante, lave la phase organique par 2 fois 50 ml d'eau, (jusqu'à neutralité), sèche la phase organique sur sulfate de magnésium en présence de charbon actif, filtre, élimine le solvant sous vide et obtient 17,1 g de produit attendu brut dont on recristallise 16,6 g dans le méthanol, sèche et obtient 10,35 g de produit attendu. F = 144°C.

*Analyse: (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl O<sub>4</sub>)*

Calculé: C % 64,05 H % 4,74 Cl % 11,12  
Trouvé: 63,8 4,7 11,1

*Spectre RMN CDCl<sub>3</sub> 60 MHz*

- Hydrogène en position 2 à 310 Hz;
- Hydrogène du CH<sub>3</sub> en position 4 à 115 Hz;
- Hydrogènes de COOCH<sub>3</sub> à 230 Hz.

*Exemple 41: Chlorhydrate de l'isomère A du 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de 3-(diméthylamino)éthyle.*

On mélange 7,1 g d'isomère A de 6-chloro 4-méthyl 4-phényl-[4H]-1,3-benzodioxin-2-carboxylate de méthyle obtenu comme indiqué à l'exemple 2, 2,5 g de diméthylaminoéthanol, 100 ml de toluène anhydre et des traces d'hydrure de sodium et porte au reflux pendant 5 h, refroidit, traite au charbon actif, filtre, recueille le filtrat, y ajoute 7 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N dans l'éther, filtre, essore le précipité obtenu que l'on recristallise dans 40 ml d'isopropanol. On obtient 4,8 g du chlorhydrate attendu. F = 185°C.

*Analyse: (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>Cl NO<sub>4</sub>)*

Calculé: C % 58,26 H % 5,62 Cl % 17,20 N % 3,40  
Trouvé: 58,1 5,9 17,0 3,5

*Spectre RMN CDCl<sub>3</sub> 60 MHz*

- Hydrogène en position 2 à 312 Hz;
- Hydrogènes de COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- à 285 et 235 Hz;
- Hydrogènes de  $\text{--N}(\text{CH}_3)_2$  à 172 Hz;
- Hydrogènes de CH<sub>3</sub> en position 4 à 115 Hz;
- Hydrogènes aromatiques de 411 à 441 Hz.