



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE



Int. Cl.³: C07D 309/40

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

FASCICULE DU BREVET A5

11

625 235

21 Numéro de la demande: 8085/80

62 Demande scindée de: 7658/77

22 Date de dépôt: 22.06.1977

30 Priorité(s): 02.08.1976 US 710901
09.09.1976 US 721885

24 Brevet délivré le: 15.09.1981

45 Fascicule du brevet
publié le: 15.09.1981

73 Titulaire(s):
Pfizer Inc., New York/NY (US)

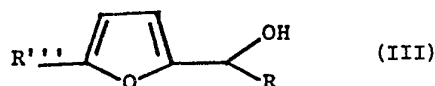
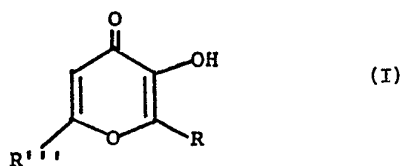
72 Inventeur(s):
Thomas Mott Brennan, Old Lyme/CT (US)
Daniel Patrick Brannegan, Pawcatuk/CT (US)
Paul Douglas Weeks, Gales Ferry/CT (US)
Donald Ernest Kuhla, Gales Ferry/CT (US)

74 Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

54 Procédé de préparation de gamma-pyrones.

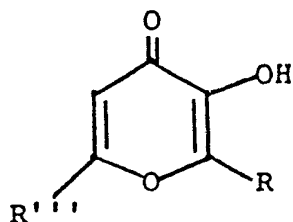
57 On obtient les gamma-pyrones de formule I dans laquelle les symboles ont la signification donnée à la revendication 1, par un procédé simple et économique «en un seul pot» par réaction d'un alcool furfurylique de formule III en solution aqueuse, à une température comprise entre -50° et $+50^{\circ}\text{C}$, avec au moins 2 équivalents d'un oxydant halogéné, puis on chauffe le mélange réactionnel jusqu'à ce que l'hydrolyse du produit intermédiaire formé soit pratiquement complète.

Les gamma-pyrones obtenus peuvent être utilisés comme produits rehaussant l'arôme et le parfum dans des préparations alimentaires et cosmétiques.



REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'une γ -pyrone de formule



dans laquelle R est de l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁ à C₄, phényle ou benzyle, et R''' est de l'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁ à C₄, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



en solution aqueuse, à une température comprise entre -50°C et +50°C, avec au moins deux équivalents d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux et leurs mélanges, et on chauffe le 4-halogéno-dihydropyrane formé jusqu'à ce que l'hydrolyse soit pratiquement complète.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on conduit l'hydrolyse à une température comprise entre 70° et 160°C.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction en présence d'un co-solvant choisi parmi les alcools et diols en C₁ à C₄, les éthers en C₂ à C₁₀, et les cétones, nitriles, esters et amides de faible poids moléculaire.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le co-solvant est choisi parmi le méthanol, le tétrahydrofurane, l'éther isopropylique et l'acétone.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on choisit l'oxydant halogéné parmi le chlore et le chlorure de brome.

L'invention faisant l'objet du brevet no 625 798 (demande mère) du même jour, concerne la préparation de gamma-pyrones par hydrolyse de certains composés intermédiaires dont quelques-uns sont nouveaux, et on obtient ces composés intermédiaires à partir d'alcools furfuryliques correspondants par réaction avec des oxydants halogénés.

La présente invention a pour objet un procédé «dans un seul pot», à savoir un procédé dans lequel les produits intermédiaires ne sont pas isolés, pour la préparation de ces gamma-pyrones à partir d'alcools furfuryliques.

Le maltol (2-méthyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-one) est une substance naturelle que l'on trouve dans l'écorce des jeunes mélèzes, les aiguilles de pins et la chicorée. La production industrielle ancienne utilisait la distillation destructrice du bois. La synthèse du maltol à partir de la 3-hydroxy-2-(1-pipéridylméthyl)-1,4-pyrone est décrite par Spielman et Freifelder, J. Am. Chem. Soc., 69, 2908 (1947). Schenck et Spielman, J. Am. Chem. Soc., 67, 2276 (1945), ont obtenu le maltol par hydrolyse alcaline de sels de streptomycine. Chawla et McGonigal, J. Org. Chem., 39, 3281 (1974) et Lichtenhaler et Heidel, Angew. Chem. 81, 998 (1969), ont indiqué la

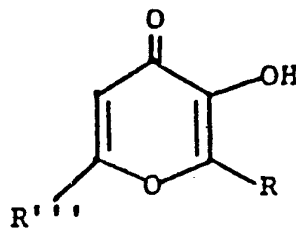
synthèse du maltol à partir de dérivés protégés de glucides. Shono et Matsumura, Tetrahedron Letters No. 17, 1363 (1976) décrivent une synthèse en cinq étapes du maltol à partir de l'alcool méthyl-furfurylique.

L'isolement de la 6-méthyl-2-éthyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-one comme l'un des composants aromatiques sucrés caractéristiques de la mélasse finale de raffinerie a été décrite par Hiroshi Ito in Agr. Biol. Chem., 40 (5), 827-832 (1976). Ce composé avait préalablement été synthétisé selon le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique. No 3 468 915.

La synthèse de gamma-pyrones comme l'acide pyroméconique, le maltol, l'éthylmaltol et d'autres 3-hydroxy-gamma-pyrones substituées en position 2 est décrite dans les brevets des E.U.A. No. 3 130 204; 3 133 089; 3 140 239; 3 159 652; 3 365 469; 3 376 317; 3 468 915; 3 440 183 et 3 446 629.

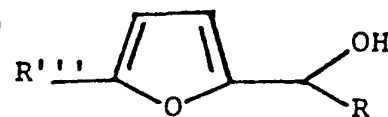
Le maltol et l'éthylmaltol rehaussent la saveur et l'arôme de divers produits alimentaires. En outre, ces composés sont utilisés comme ingrédients dans des parfums et huiles essentielles. Les acides 2-alcénylpyroméconiques décrits dans le brevet des E.U.A. No. 3 644 635 et les acides 2-arylméthylpyroméconiques décrits dans le brevet des E.U.A. No. 3 365 469 inhibent la croissance des bactéries et des champignons et sont utilisables comme agents de rehaussement de la saveur et de l'arôme dans les aliments et les boissons et comme agents de rehaussement de l'arôme dans les parfums.

La présente invention fournit un procédé de préparation d'une gamma-pyrone de formule:



(I)

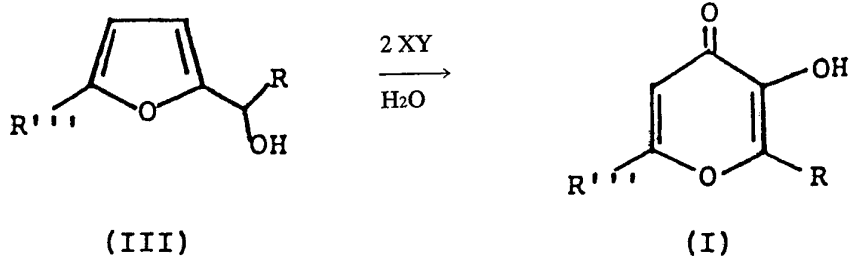
où R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle, et R''' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir un alcool furfurylique de formule



(III)

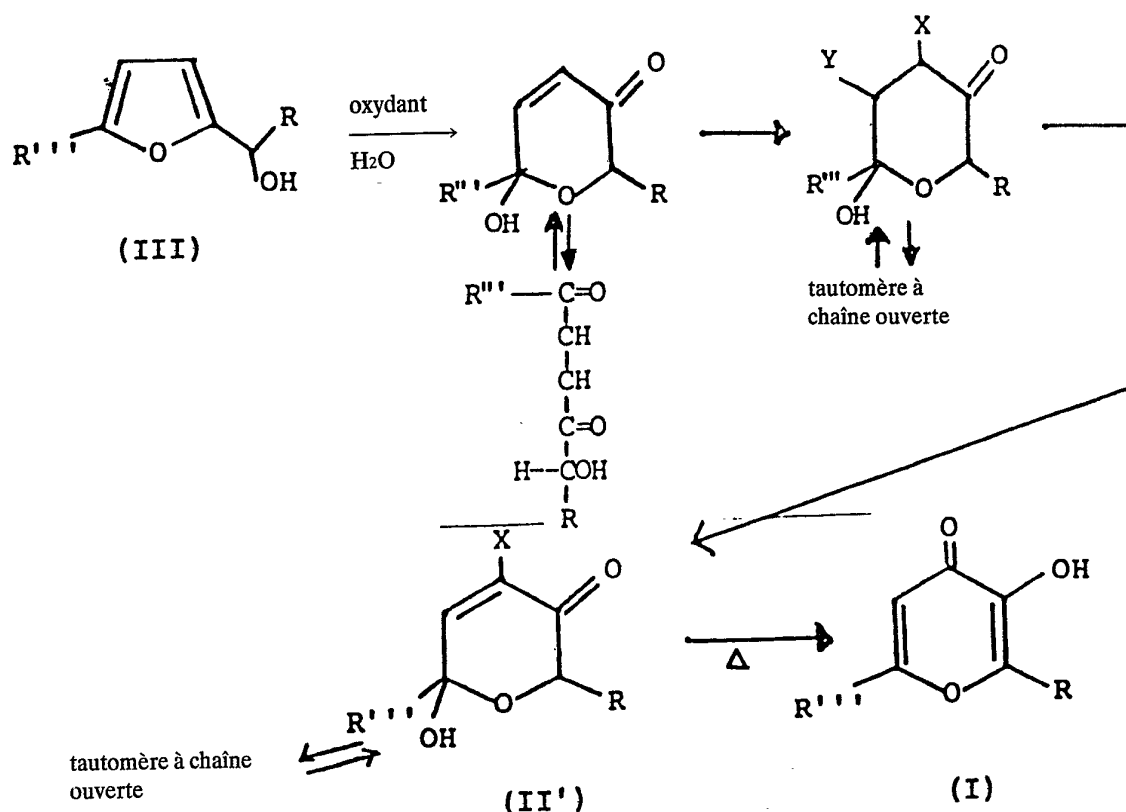
dans laquelle R et R''' sont tels que définis précédemment, en solution aqueuse avec au moins deux équivalents d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux et leurs mélanges, à une température de -50° à +50°C, et l'on chauffe le produit formé jusqu'à ce que l'hydrolyse soit essentiellement terminée.

Selon ce procédé en un seul pot, on fait réagir l'alcool furfurylique (III) en milieu aqueux avec deux équivalents de l'agent oxydant halogéné puis on chauffe le mélange réactionnel pour hydrolyser l'intermédiaire résultant. Ce procédé en un seul pot peut être représenté par l'équation suivante



où R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle; R' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4

atomes de carbone; et XY est Cl₂, Br₂, ClBr, HOBr ou leurs mélanges. Le schéma complet de la réaction est représenté ci-dessous:



Lefebvre et al dans J. Med. Chem. 16, 1084 (1973) ont démontré que les alcools furfuryliques peuvent être transformés directement en 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)ones quand on utilise comme agent oxydant un peracide comme l'acide peracétique ou l'acide m-chloroperbenzoïque. La première étape de ce procédé utilise un peracide dans un solvant organique et conduit vraisemblablement à un dérivé de 6-acétoxy ou 6-m-chlorobenzoyloxy pyranne qui est hydrolysé en dérivé 6-hydroxylé pendant le traitement aqueux. De l'eau n'est pas utilisé dans la première étape de la réaction et serait en fait nuisible. En aucun cas, le procédé de Lefebvre et al ne peut conduire directement à la transformation d'un alcool furfurylique en une gamma-pyrone.

L'utilisation d'une solution aqueuse d'un agent oxydant halogéné est déterminante pour le procédé de préparation des intermédiaires de la présente invention. On peut oxyder correctement un alcool furfurylique en 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one en utilisant un équivalent d'un agent oxydant halogéné dans de l'eau ou dans un mélange d'eau et de solvant organique. C'est une découverte surprenante et inattendue que l'on peut transformer les 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ones en gamma-pyrones. On peut considérer une 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one comme l'hémi-acétal d'un aldéhyde et de ce fait on pourrait penser qu'elle subirait de nombreuses réactions secon-

50 daires indésirées, comme une sur-oxydation ou des condensations aldoliques. En utilisant deux équivalents d'un agent oxydant halogéné dans l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant organique, la réaction se fait régulièrement d'un alcool furfurylique à une gamma-pyrone. Ce nouveau procédé en une
55 étape présente les avantages d'utiliser des produits de faible prix Cl₂, Br₂, BrCl, HOCl, HOBr ou leurs mélanges, comme agents oxydants halogénés. L'isolement de la gamma-pyrone désirée est grandement simplifié car le solvant, l'agent oxydant et l'acide minéral formé comme sous-produit sont tous volatils et peuvent être éliminés sous vide pour donner directement la gamma-pyrone brute avec un rendement élevé, par une simple concentration.

On effectue le procédé en un seul pot en dissolvant un alcool furfurylique dans l'eau ou dans un mélange d'eau ou d'un co-solvant. Le co-solvant peut être miscible à l'eau ou non miscible à l'eau et peut être choisi dans une large gamme de solvants comme les alcanols ou les diols en C₁-C₄, par exemple le méthanol; les éthers en C₂-C₁₀, par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther isopropylique; les cétones de faible poids moléculaire, par exemple l'acétone; les nitriles de faible poids moléculaire; les esters de faible poids moléculaire et les amides de faible poids moléculaire. Les co-solvants préférés sont les alcanols en C₁-C₄ et les éthers en C₂-C₁₀ le méthanol étant le

solvant de choix en raison du prix. La solution est maintenue à une température de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence de -10° à $+10^{\circ}\text{C}$. Dans cette solution on introduit l'alcool furfurylique désiré tout en ajoutant simultanément au mélange un agent oxydant halogéné (deux équivalents). On maintient la température du mélange réactionnel à une valeur de -50° à $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence de -10° à $+10^{\circ}\text{C}$, pendant l'addition du composé halogéné. Si l'on utilise un co-solvant de faible point d'ébullition, on le chasse par élimination après avoir terminé toutes les additions. Puis on chauffe le mélange réactionnel à la température à laquelle l'hydrolyse a lieu à une vitesse raisonnable, par exemple 70° à 160°C . La température d'hydrolyse généralement utilisée est 100 – 110°C . On poursuit le chauffage jusqu'à ce que l'hydrolyse du 4-halo-dihydropyranne intermédiaire soit essentiellement terminée (généralement 1 à 2 heures). L'acide nécessaire à catalyser cette hydrolyse finale est formé in situ par perte d'acide des intermédiaires formés au cours de la réaction. On peut ajouter un acide supplémentaire si on le désire.

L'agent oxydant halogéné est choisi entre le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux ou hypobromeux ou leurs mélanges. Le chlorure de brome est un gaz disponible dans le commerce. On peut le préparer in situ par addition de chlore à une solution de bromure de sodium ou de potassium ou par addition de brome à une solution de chlorure de sodium ou de potassium. L'acide hypochloreux ou hypobromeux peut commodément être formé in situ par addition d'acide aqueux (HCl , H_2SO_4 ou HBr) à une solution d'un hypochlorite ou d'un hypobromite de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, par exemple NaOCl , KOCl ou $\text{Ca}(\text{OCl})_2$. Les agents oxydants halogénés préférés, pour des raisons de prix, sont le chlore et le bromure de chlore préparé in situ.

Les exemples suivants illustrent la préparation des gamma-pyrones selon le procédé de cette invention.

Dans les exemples où l'on donne les données spectrales, les déplacements chimiques en RMN sont indiqués avec les symboles courants dans la littérature, et tous les déplacements sont exprimés en δ à partir du tétraméthylsilane:

s = singulet
d = doublet
t = triplet
q = quartet
m = multiplet
la = large

Exemple 1

Dans un ballon à fond rond de trois tubulures équipé d'un barreau d'agitation magnétique, d'un tube d'entrée de gaz, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on ajoute 20 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau. On refroidit la solution à une température de 0 à 10°C . On introduit dans l'ampoule à brome une solution de 0,089 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 20 ml de tétrahydrofurane et on l'ajoute goutte à goutte au flacon de réaction agité tout en ajoutant 0,30 mole de chlore par le tube d'entrée de gaz. La vitesse d'addition est telle que tout l'alcool est ajouté avec les premiers 1,3 à 1,5 équivalent de chlore (environ 30 minutes) tout en maintenant la température en dessous de 10°C . On chauffe le mélange réactionnel à reflux et l'on chasse le tétrahydrofurane par distillation. Quand le mélange réactionnel atteint une température d'environ 105°C , on ajoute un réfrigérant et on poursuit le reflux pendant environ 2 heures. Puis on filtre à chaud le mélange réactionnel, on le refroidit, on ajuste le pH à 2,2 et l'on refroidit le mélange réactionnel à 5°C . La cristallisation et la filtration fournissent 3,43 g de 3-hydroxy-2-méthyl- γ -pyrone (maltol) brute. On extrait le filtrat aqueux avec du chloroforme et l'on obtient une seconde récolte de 2,58 g de maltol.

La distillation des solides réunis et la recristallisation dans le méthanol donnent 5,5 g (49%) de maltol pur blanc, p.f. $159,5^{\circ}$ – $160,5^{\circ}\text{C}$.

Exemple 2

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 dans des conditions variables comme indiqué dans le tableau 1, avec des alcools furfuryliques de formule

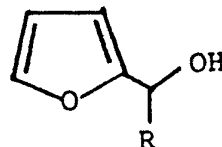


Tableau 1

Procédé en une étape utilisant le chlore comme oxydant

R	Cosolvant	Temp. ($^{\circ}\text{C}$) d'oxydation	Temp. ($^{\circ}\text{C}$) d'hydrolyse	Rendement %
20 CH ₃	méthanol	10	100	45
CH ₃	méthanol	5	110	56
CH ₃	méthanol	-5	104	60
CH ₃	méthanol	-10	104	77
CH ₃	méthanol	-20	106	62–67
25 CH ₃	THF	10	105	49
CH ₃	acétone	-5	110	36
CH ₃	CH ₃ CN	-5	110	29
CH ₃	Et OAc	0	110	26
CH ₃	aucun	10	110	17–30
30 CH ₃	benzène	10	110	26
CH ₃	méthyl isobutyl cétone	5	110	44
CH ₃	alcool isopropylique	0	110	49
35 CH ₂ CH ₃	méthanol	5	110	49
CH ₂ CH ₃	méthanol	-10	110	58
CH ₂ CH ₃	THF	10	110	47
H	méthanol	-10	110	57
40 CH ₃	méthanol	-30	110	50
THF = tétrahydrofurane				
EtOAc = acétate d'éthyle				

Exemple 3

On répète le procédé de l'exemple 2 avec des résultats comparables utilisant chacun les co-solvants suivants:

éthanol
50 n-propanol
isobutanol
n-butanol
t-butanol
dioxanne
55 éther éthylique
éther isopropylique
diméthoxyéthane
2-méthoxyéthanol
2-éthoxyéthanol
60 éthylèneglycol

Exemple 4

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures équipé d'un barreau d'agitation, d'un tube d'entrée de gaz et d'une ampoule à brome, on ajoute 20 ml de tétrahydrofurane, 50 ml d'eau et 0,20 mole de bromure de sodium. On refroidit la solution à une température de 0 à 20°C . On introduit dans l'ampoule à brome une solution de 0,18 mole de 1-(2-furyl)-1-

éthanol dans 20 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute la solution goutte à goutte au ballon de réaction rapidement agité pendant que l'on ajoute par le tube d'entrée de gaz 0,40 mole de chlore gazeux. La vitesse de l'addition de l'alcool est telle que l'on maintient une couleur jaune orange. On maintient la température en dessous de 20°C avec un refroidissement par bain de glace. Après avoir ajouté au ballon de réaction l'alcool et le chlore, on élève la température à reflux pour distiller le tétrahydrofuranne. On utilise le mode opératoire d'isolement de l'exemple 1 et l'on obtient 12,47 g de maltol pur (rendement de 55%).

On obtient pratiquement les mêmes résultats en remplaçant le bromure de sodium par le bromure de potassium.

Exemple 5

On répète le mode opératoire de l'exemple 4 dans diverses conditions données dans le tableau 2, avec les alcools furfuryliques de formule:

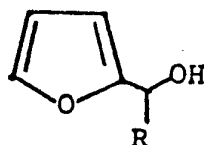


Tableau 2

Procédé en un seul pot utilisant du BrCl comme oxydant, formé in situ par addition de chlore à NaBr.

R	Cosolvant	Temp. (°C) d'oxydation	Temp. (°C) d'hydrolyse	Rendement %
CH ₃	THF	20	104	55
CH ₃	THF	27	110	54
CH ₃	THF	15	110	52
CH ₃	éther iso-propylique	25	110	46
CH ₃	éther éthylique	20	110	43
CH ₃	acétone	15	105	47
CH ₃	CH ₃ OH	15	110	32
CH ₂ CH ₃	THF	16	113	47
H	THF	20	109	48

THF = tétrahydrofuranne

Exemple 6

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures, équipé d'un barreau d'agitation magnétique, d'un tube d'entrée de gaz, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, on ajoute 50 ml de tétrahydrofuranne et 50 ml d'eau. Puis on refroidit cette solution à 0°C et l'on ajoute lentement au ballon de réaction 0,10 mole de chlore tout en ajoutant goutte à goutte 0,09 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol. On ne laisse pas la température du mélange réactionnel dépasser 10°C. Puis on ajoute 0,10 mole de brome et l'on chauffe le mélange réactionnel à reflux. En suivant le mode opératoire s'isolement de l'exemple 1, on obtient 5,7 g de maltol.

Exemple 7

A un ballon à fond rond à quatre tubulures équipé d'un thermomètre, d'un réfrigérant et de deux ampoules à brome, on ajoute 50 ml de tétrahydrofuranne et 50 ml d'eau et on refroidit la solution à 10°C. A cette solution bien agitée, on ajoute simultanément par les deux ampoules à brome 0,20 mole de brome et 0,09 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol. On maintient la température du mélange à 15°C pendant toute la double addition. Puis on chauffe le mélange réactionnel à 75°C pendant 10 heures. On isole le maltol par le mode opératoire de l'exemple 1 (rendement de 53%).

Exemple 8

On répète le procédé de l'exemple 7 dans les diverses conditions représentées dans le tableau 3, avec des alcools furfuryliques de formule

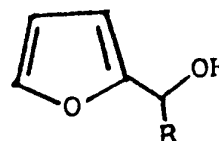


Tableau 3

R	Cosolvant	Temp. (°C) d'oxydation	Temp. (°C) d'hydrolyse	Rendement %
15 CH ₃	THF	15	75	53
CH ₃	CH ₃ OH	5	105	47
CH ₃	aucun	15	100	30
CH ₂ CH ₃	THF	25	105	47
H	THF	15	100	45
20 CH ₃	THF	50	100	20

Exemple 9

On prépare une solution 2,8 M d'hypochlorite de sodium en faisant passer 42,6 g de chlore gazeux dans une solution de 48 g d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau à 0°C. On prépare dans un ballon à trois tubulures une solution de 0,05 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 15 ml de tétrahydrofuranne et 15 ml d'eau et on la refroidit à 5°C. Tout en maintenant un pH de 1,0 à 0,8 avec de l'acide chlorhydrique 6 N, on ajoute goutte à goutte 21,7 ml de la solution d'hypochlorite au ballon de réaction en environ 33 minutes tout en maintenant la température en dessous de 5°C. Puis on ajoute 15 ml d'acide chlorhydrique concentré au mélange réactionnel que l'on chauffe ensuite pour chasser le tétrahydrofuranne par distillation. On poursuit le chauffage pendant une heure supplémentaire. On isole le maltol comme décrit dans l'exemple 1.

On obtient pratiquement les mêmes résultats quand on utilise l'hypobromite de sodium à la place de l'hypochlorite de sodium.

Exemple 10

A une solution de 0,05 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol, dans 15 ml de tétrahydrofuranne et 15 ml d'eau à 0°C, on ajoute 21,7 ml d'une solution 2,8 M d'hypochlorite de sodium. On ajoute 0,05 mole de chlore au ballon de réaction par un tube d'entrée de gaz tout en maintenant la température en dessous de 5°C. Puis on chauffe à reflux le mélange réactionnel et l'on chasse le tétrahydrofuranne par distillation. On poursuit le chauffage pendant une heure supplémentaire. On refroidit le mélange réactionnel et l'on isole le maltol par le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Exemple 11

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures, on introduit une solution de 50 ml d'eau et de 20 ml de tétrahydrofuranne et on refroidit la solution à 0°C. On introduit dans une ampoule à brome une solution de 0,89 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 25 ml de tétrahydrofuranne et l'on ajoute cette solution goutte à goutte au ballon de réaction tout en ajoutant 0,30 mole de chlorure de brome par un tube d'entrée de gaz. La vitesse d'addition est telle que tout l'alcool furfurylique est ajouté pendant les 1,3 à 1,5 premiers équivalents de BrCl, tout en maintenant la température en dessous de 30°C. On chauffe le mélange réactionnel à reflux et on chasse le tétrahydrofuranne par distillation. Quand la température atteint 105°C, on fixe un réfrigérant et l'on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant environ 2 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on isole le maltol par le mode opératoire de l'exemple 1.

Exemple 12

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures équipé d'un barreau magnétique, d'un thermomètre et de deux ampoules à brome, on introduit 25 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau. A cette solution, on ajoute 0,89 mole de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 25 ml de tétrahydrofurane tout en ajoutant goutte à goutte 0,16 mole de brome en maintenant la température en dessous de 15°C. Une fois les additions terminées, on ajoute 0,10 mole de chlore par un tube d'entrée de gaz et on chauffe le mélange réactionnel à reflux. On isole le maltol de la solution refroidie par le mode opératoire de l'exemple 1.

Exemple 13

6-méthyl-2-éthyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-one

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures, on place 38 ml d'eau et 28 ml de méthanol. On refroidit la solution à -15°C et l'on ajoute simultanément 0,166 mole de 5-méthyl-2-(2-hydroxy-propyl)furanne (J. Org. Chem., 26, 1673, 1960) et 0,416 mole de chlore. Pendant l'addition, on maintient la température entre -16 et -8°C. Une fois l'addition terminée, on chauffe la solution à 80°C et on la chauffe à reflux pendant environ 3 heures. Après refroidissement à la température ambiante, on ajuste le pH à 2,1 et on extrait le mélange avec du chloroforme (3 × 100 ml). On lave les couches organiques réunies avec de l'eau, une saumure et on les sèche sur sulfate de magnésium. On filtre la solution organique et on l'évapore, ce qui donne un solide foncé épais. On recristallise le solide deux fois dans du méthanol, ce qui donne 8,06 g de solide blanc (rendement de 30%). La sublimation fournit le produit pur, p.f. 157–159°C.

Analyse pour C₈H₁₀O₃:

	C	H
Calculée:	62,33	6,54
Trouvée:	62,05	6,44

RMN (CDCl₃, δ); 6-CH₃, 2,33 (3H, s); 2-CH₃, 1,30 (3H, t); 2-CH₂-, 2,75 (2H, quartet), 5H, 6,23 (1H, s).

Exemple 14

2,6-diméthyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-one

Dans un ballon à fond rond à trois tubulures, on place 28 ml d'eau et 32 ml de méthanol et l'on refroidit le mélange à -15°C. On traite la solution par 0,167 mole de 5-méthyl-2-(α-hydroxy-éthyl)furanne (J. org. Chem., 26, 1673, 1960) et simultanément 0,416 mole de chlore. On maintient la température à une valeur de -15 à -10°C pendant l'addition. On laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante en 30 minutes puis on le chauffe à reflux pendant 3 heures. On ajuste le pH de la solution refroidie à 2,1 et on extrait la solution avec du chloroforme (3 × 100 ml). On réunit les extraits chloroformiques, on les lave à l'eau et avec une saumure, on les sèche sur sulfate de magnésium, on les filtre et on les évapore. On chromatographie le résidu, une huile foncée, sur gel de silice, en développant avec un mélange 95/5 de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle. On isole le produit par évaporation et on le recristallise dans le méthanol sous forme d'un solide jaune brun (rendement 25%). Une sublimation fournit des cristaux blancs, p.f. 161–163°C.

Analyse pour C₇H₈O₂:

	C	H
Calculée:	59,99	5,75
Trouvée:	59,83	5,82

RMN (CDCl₃, δ); 6-CH₃, 2,33 (3H, s); 2-CH₃, 2,26 (3H, s); 5-H, 6,10 (1H, s).