

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 ———  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 ———  
 PARIS  
 ———

①1 N° de publication :  
 (à n'utiliser que pour les  
 commandes de reproduction)

**2 567 511**

②1 N° d'enregistrement national :

**84 11087**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 147/00, 45/65, 47/00; C 07 B 39/00;  
 C 07 C 49/00, 67/327, 69/62, 69/66, 79/12, 79/36,  
 79/38, 103/30, 121/00.

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 12 juillet 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
 demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 17 janvier 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *RHONE-POULENC SANTE, société ano-  
 nyme.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Gérard Mignani et Didier Morel.

⑦3 Titulaire(s) :

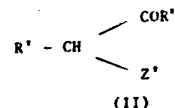
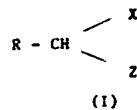
⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches, Brevets  
 Pharma.

⑤4 Procédé de préparation de composés halogènes en  $\alpha$  d'un groupement électroattracteur.

⑤7 Procédé de préparation de composés halogénés en posi-  
 tion d'un groupement électro-attracteur de formule générale I  
 par déacylation halogénante d'un produit de formule générale II  
 au moyen d'un alcoolate de métal alcalin et d'un agent d'halo-  
 génation.

Dans la formule générale I X représente un atome d'halo-  
 gène, R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydro-  
 carboné ou un radical  $-(CH_2)_3-COOR_1$  et Z représente un  
 radical  $-CHO$ ,  $-COR_2$ ,  $-COOR_3$ ,  $-CONR_4R_5$ ,  $-CN$ ,  
 $-SO_2R_6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO-(CH_2)_p-COOR_1$  ou  $-COO(CH_2)_p$   
 $-COOR_1$ .

Dans la formule générale II, R' représente un atome d'hy-  
 drogène ou un radical hydrocarboné, R'' représente un radical  
 méthyle et Z' représente un radical  $-CHO$ ,  $-COR_2$ ,  $-COOR_3$ ,  
 $-CONR_4R_5$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2R_6$  ou  $-NO_2$ , étant entendu que R'  
 et R'' peuvent former un radical  $-(CH_2)_n$  et que R' et R''  
 peuvent former un radical  $-CO-(CH_2)_p-$  ou  $-COO(CH_2)_p-$ .



**FR 2 567 511 - A1**

D

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés halogénés en position  $\alpha$  d'un groupement électro-attracteur de formule générale :

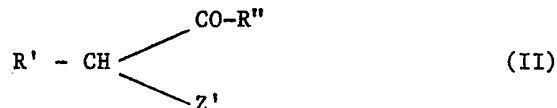


dans laquelle :

X représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné saturé ou un radical hydrocarboné insaturé contenant une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyloxy-carbonyles, acyles et cyano, ou un radical  $-(\text{CH}_2)_n \text{COOR}_1$  dans lequel n est un nombre entier compris entre 3 et 10 inclusivement, et Z représente un radical  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}_2$ ,  $-\text{COOR}_3$ ,  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ ,  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ , p étant un nombre entier compris entre 2 et 10 inclusivement,

étant entendu que R et Z ne peuvent pas représenter simultanément  $-(\text{CH}_2)_n - \text{COOR}_1$  et  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$  ou  $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ , par déacylation halogénante d'un produit de formule générale :



dans laquelle :

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné saturé ou un radical hydrocarboné insaturé contenant une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyloxy-carbonyles, acyles et cyano,

R'' représente un radical méthyle

Z' représente un radical  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}_2$ ,  $-\text{COOR}_3$ ,  $-\text{CONR}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_6$  et  $-\text{NO}_2$ , étant entendu que R' et R'' peuvent former ensemble un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$  dans lequel n est défini comme précédemment ou bien que R'' et Z' peuvent former ensemble un radical  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p-$  ou  $-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$  dans lequel p est défini comme précédemment.

Dans ce qui précède et ce qui suit, les radicaux hydrocarbonés saturés contiennent 1 à 20 atomes de carbone, les radicaux hydrocarbonés insaturés contiennent 2 à 20 atomes de carbone, les radicaux  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ , et  $\text{R}_6$  représentent des radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone et les portions alcoyles des radicaux alcoyloxy-carbonyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

Il est connu, en particulier d'après P.L. Stotter et K.A. Hill, Tetrahedron letters, 40, 4067-4070 (1972) de préparer des  $\alpha$ -bromo-esters par déacylation, au moyen d'hydroxyde de baryum anhydre dans un alcool, d'un bromocétoester obtenu par action du brome sur l'énolate du  $\beta$ -cétoester.

Par ailleurs, il est connu que la déacylation de composés diacétylés peut être effectuée par chauffage en milieu alcoolique basique comme décrit par exemple par S. Boatman et Coll., J. Org. Chem., 30, 3321 (1965) ou par S. Boatman et C.R. Hauser, Organic Syntheses, Coll. Vol. V, 767 (1973).

Il est connu également que le chauffage d'un  $\beta$ -cétoester en présence d'un alcoolate de métal alcalin (méthylate de sodium) dans un alcool (méthanol) conduit à une réaction de déacylation.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, qu'un produit de formule générale (II) traité par un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique puis par un agent d'halogénéation à une température comprise entre  $-30$  et  $+30^\circ\text{C}$  conduit au produit de formule générale (I) par une réaction simultanée de déacylation et d'halogénéation.

tion et d'halogénéation.

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il est particulièrement avantageux d'utiliser un alcoolate de métal alcalin dérivé d'un alcool de formule générale  $R_1OH$ , (III) dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, tel que le méthylate ou l'éthylate de sodium dans l'alcool correspondant. Afin d'éviter les réactions de transestérification, l'utilisation du méthylate de sodium est particulièrement intéressante. Cependant de bons résultats sont obtenus en utilisant un alcool de formule générale (III) en présence de soude ou de potasse.

Il est possible d'utiliser l'alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique anhydre tel que le toluène, l'éther éthylique, le diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone.

Généralement, on utilise une mole d'alcoolate de métal alcalin par mole de produit de formule générale (II) mis en oeuvre.

Les agents d'halogénéation qui conviennent particulièrement bien sont choisis, de préférence, parmi les halogènes moléculaires (chlore, brome), les N-halogénosuccinimides, le chlorure de sulfuryle et l'hexachloroéthane.

Généralement on utilise une quantité d'agent halogénant légèrement supérieure à la stoechiométrie.

Il est précisé que, selon la présente invention, le produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical  $-(CH_2)_n-COOR_1$  sont obtenus à partir des produits de formule générale (II) dans laquelle R' et R'' forment ensemble un radical  $-(CH_2)_n-$  dans lequel n est un nombre entier compris entre 3 et 10 inclusivement, et que les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical  $-CO-(CH_2)_p-COOR_1$  ou  $-CO-O-(CH_2)_p-COOR_1$  sont obtenus à partir des produits de formule générale (II) dans laquelle Z et R'' forment ensemble un radical

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-$  ou  $\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_p$  dans lequel  $p$  est un nombre entier compris entre 2 et 10 inclusivement, par action d'un alcoolate de métal alcalin dérivé d'un alcool de formule générale (III) et d'un agent d'halogénéation.

Il est précisé également que, lorsque dans le produit de formule générale (II),  $\text{R}''$  représente un radical méthyle, il se forme, à côté du produit de formule générale (I), un ester de formule générale :

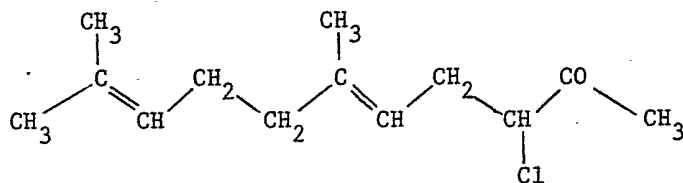


dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme précédemment.

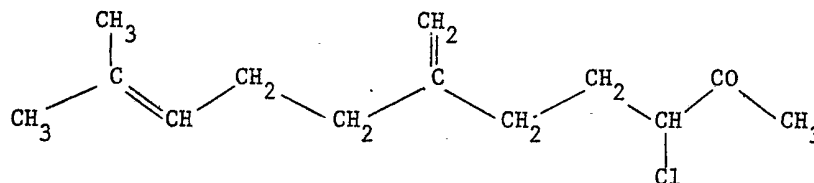
Les produits de formule générale (I) obtenus selon le procédé de la présente invention peuvent être isolés du mélange réactionnel selon les méthodes habituelles d'extraction et ils peuvent être purifiés par application des méthodes physico-chimiques telle que la distillation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) sont particulièrement intéressants comme intermédiaires en chimie organique. Par exemple, les produits de formule générale (I) dans laquelle  $\text{Z}$  représente un radical  $-\text{COR}_2$  peuvent conduire facilement à la pseudo-ionone qui est un intermédiaire utilisable dans la synthèse de la vitamine A.

La pseudo-ionone peut être obtenue par déhydrohalogénéation du produit de formule :



et/ou

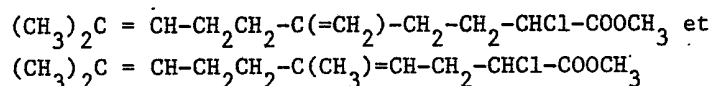


au moyen de chlorure de lithium dans un solvant aprotique polaire basique tel que la N-méthylpyrrolidone à une température comprise entre 80 et 160°C pendant 1 à 20 heures.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

#### EXEMPLE 1

Dans un ballon tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et, par petites fractions, 1,39 g de sodium (60,4 milli-atomegrammes). Après refroidissement à -35°C, on ajoute 15,24 g (60,4 m. moles) d'un mélange 55/45 de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C = CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH (COOCH<sub>3</sub>)-COCH<sub>3</sub> et (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C = CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>) = CH-CH<sub>2</sub>-CH(COOCH<sub>3</sub>) COCH<sub>3</sub> puis 8,17 g de N-chlorosuccinimide (61 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on maintient à cette température pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis il est extrait par 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 13,65 g d'une huile incolore qui, après distillation sous pression réduite (0,8 mm de mercure ; 0,11 kPa) à 102°C, fournit 9,31 g d'un mélange 55/45 de :



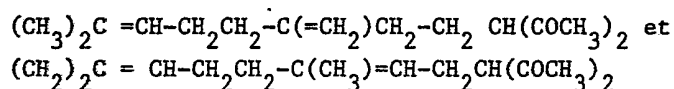
Le rendement en produit isolé est de 63,5 %.

Un dosage par chromatographie en phase gazeuse, avec un étalon interne, du produit brut de réaction montre que le taux de transformation de l'ester de départ est de 100 % et que le rendement en composés chlorés est de 72 %.

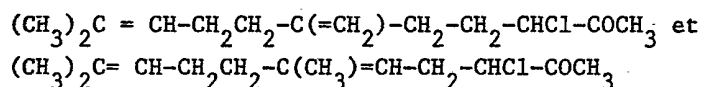
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

#### EXEMPLE 2

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 50 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,69 g de sodium (30 milli-atomes-gramme). Après refroidissement à -35°C, on ajoute 6,77 g (28,7 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



puis 4,08 g de N-chlorosuccinimide (30 m.moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 5 heures 30 minutes à cette température. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis il est extrait par 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 6,9 g d'une huile jaune qui, après distillation sous pression réduite (0,9 mm de mercure ; 0,12 kPa) à 91-92°C, fournit 4,19 g d'un mélange 55/45 de :



Le rendement en produit isolé est de 64 %.

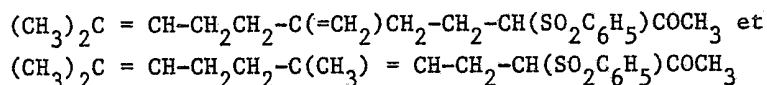
Un dosage par chromatographie en phase gazeuse, avec un étalon

interne, du produit brut de réaction montre que le taux de transformation de la  $\beta$ -dicétone de départ est voisin de 100% et que le rendement en composés chlorés est de 84 %.

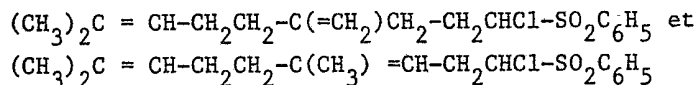
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

### EXEMPLE 3

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 15 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,206 g (8,9 milli-atome-grammes) de sodium. Après refroidissement à -35°C, on ajoute 3,0 g (9 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



puis 1,22 g de N-chloro succinimide (9,1 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à cette température. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et il est extrait par 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 2,78 g d'une huile jaune dont l'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton montre qu'elle contient 90 % d'un mélange 55/45 de :

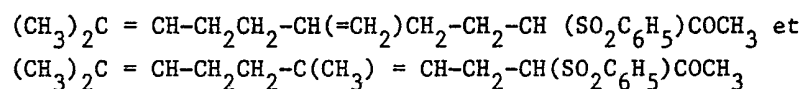


Le rendement en produit isolé est de 85 %.

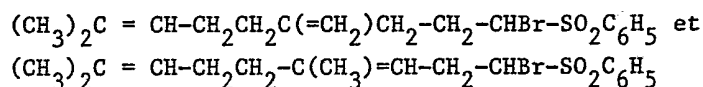
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

EXEMPLE 4

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 50 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,7 g (30 milli-atome-grammes) de sodium. Après refroidissement à -35°C, on ajoute 10,03 g (30 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



puis 5,31 g (30 m. moles) de N-bromosuccinimide. On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à cette température. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et il est extrait par 4 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 10,55 g d'une huile dont l'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton montre qu'elle est constituée d'un mélange 55/45 de :

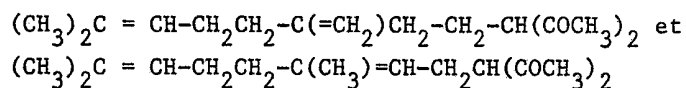


Le rendement en produit isolé est de 95 %.

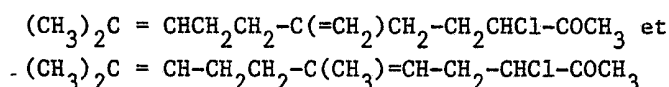
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

EXEMPLE 5

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 50 cm<sup>3</sup> de méthanol et, par petites fractions, 0,79 g (34,4 milli-atome-grammes) de sodium. Après refroidissement à -35°C, on ajoute 7,74 g (33 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



puis 4,41 g (33 m. moles) de N-chlorosuccinimide. On laisse la température à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à cette température. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis il est extrait par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 5,3 g (23 m. moles) d'un mélange 55/45 de :

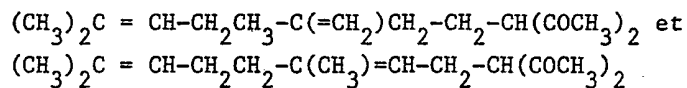


Le rendement en produit isolé est de 70 %.

La  $\beta$  -dicétone de départ, sous forme d'un mélange 55/45, peut être préparée de la manière suivante :

Dans un autoclave en acier inoxydable de 125 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange eau-méthanol (75-25 en volumes), 0,302 g de carbonate de sodium, 0,833 g de tri-(m. sulfo-phényl) phosphine sous forme de sel de sodium, 0,0686 g de  $[\text{RhCl}(\text{cyclo-octadiène-1,5})]_2$  soit 0,0027 milli-atome-gramme de rhodium, 8,01 g d'acétylacétone (80 m. moles) et 16,4 g de myrcène (120,6 m. moles). On laisse réagir pendant 16 heures à 90°C.

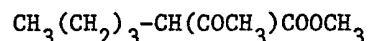
Après refroidissement, on ajoute 40 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique puis on transfère le mélange réactionnel dans une ampoule à décanter. La phase aqueuse, qui est séparée par décantation, est extraite par 25 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 21,73 g d'une huile orangée qui contient 15,21 g d'un mélange 55/45 de :



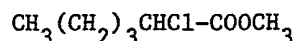
Le rendement en produit isolé est de 80,6 %.

#### EXEMPLE 6

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 30 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,69 g de sodium (30 milli-atome-gramme). Après refroidissement à -35°C, on ajoute 5,16 g (30 m. moles) de :



puis 4,0 g de N-chlorosuccinimide (30 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 18 heures à cette température. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. La phase aqueuse, séparée par décantation, est extraite par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile incolore qui après une flash-distillation à 100°C sous une pression de 1 mm de mercure (0,13 kPa) fournit 3,2 g d'une huile incolore contenant 95 % de :



Le rendement en produit isolé est de 62 %.

La structure du produit obtenue est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

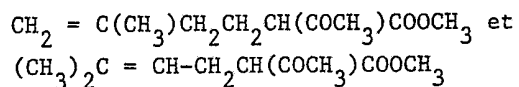
EXEMPLE 7

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup> on introduit, sous atmosphère d'argon, 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre et par petites fractions, 0,69 g (30 milli-atome-grammes) de sodium. Après refroidissement à -30°C, on ajoute 5,1 g d'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (30 m. moles) et 4,0 g de N-chlorosuccinimide (30 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 10 heures à cette température. On ajoute alors 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 7,7 g d'une huile jaune qui, après une flash distillation à 200°C sous une pression de 1 mm de mercure (0,13 kPa) fournit 3,6 g d'une huile incolore contenant 90 % de diéthoxycarbonyl-1,5 chloro-1 pentane.

La structure du produit obtenu est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

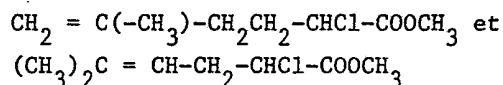
EXEMPLE 8

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et, par petites fractions, 0,69 g de sodium (30 milli-atomes-grammes). Après refroidissement à -30°C, on ajoute 5,52 g (30 m. moles) d'un mélange 60/40 de :



et 4,0 g de N-chlorosuccinimide (30 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 10 heures à cette température. On ajoute 100 m<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup>

d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 5,7 g d'une huile jaune qui, après une flash distillation à 150°C sous une pression de 20 mm de mercure (2,6 kPa) fournit 3,5 g d'une huile incolore contenant un mélange 60/40 de :

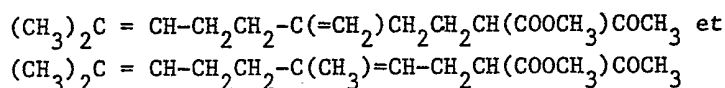


Le rendement en produit isolé est de 66 %.

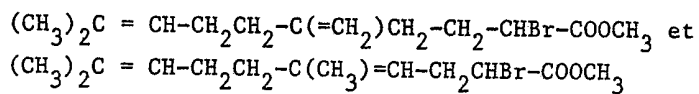
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

#### EXEMPLE 9

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 30 cm<sup>3</sup> de méthanol et, par petites fractions, 0,46 g (20 milli-atomes-grammes) de sodium. Après refroidissement à -30°C on ajoute 5,04 g (30 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



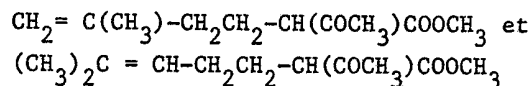
puis 3,56 g de N-bromosuccinimide (20 m. moles). On laisse la température remonter à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 10 heures à cette température. En fin de réaction, le mélange réactionnel est homogène et jaune clair. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 5,1 g d'une huile jaune qui, après flash distillation à 200°C sous une pression de 1 mm de mercure (0,13 kPa), fournit 3,5 g d'une huile incolore contenant 85 % d'un mélange 55/45 de :



La structure des produits obtenus est confirmée par les spectres infra-rouge, le spectre de masse et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

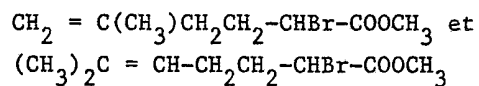
#### EXEMPLE 10

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 30 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,69 g de sodium (30 milli-atome-grammes). Après refroidissement à -20°C, on ajoute 5,52 g (30 m. moles) d'un mélange 60/40 de :



et 5,33 g de N-bromosuccinimide (30 m. moles). On laisse remonter la température à 25°C puis on agite le mélange réactionnel pendant 10 heures à cette température. On ajoute alors 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 6,1 g d'une huile jaune qui, après une flash distillation, fournit 3,9 g d'une huile incolore.

L'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton montre que le produit brut de la réaction est constitué de 85 % d'un mélange de :

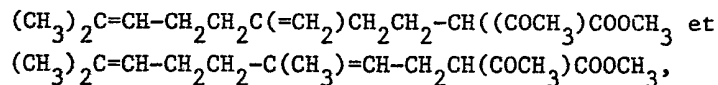


et de 15 % de  $\beta$ -cétosters de départ.

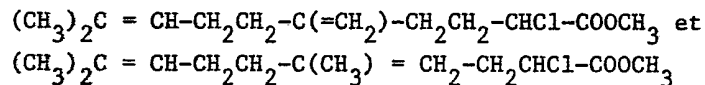
La structure des produits obtenus est confirmée par le spectre infra-rouge, le spectre de masse, et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

EXEMPLE 11

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 25 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,45 g (19,5 milli-atomes-grammes) de sodium. On ajoute ensuite 5,92 g (23,5 m.moles) d'un mélange 55/45 de :

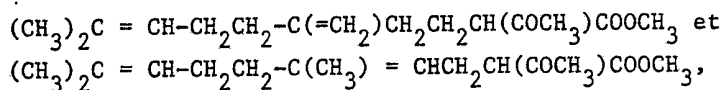


puis on refroidit à une température comprise entre 5 et 8°C. On ajoute une solution de 1,7 g (24 m. moles) de chlore dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone. On agite le mélange réactionnel pendant 5 heures à 5°C. On ajoute ensuite 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par l'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient un produit brut de réaction qui contient 30 % d'un mélange 55/45 de :



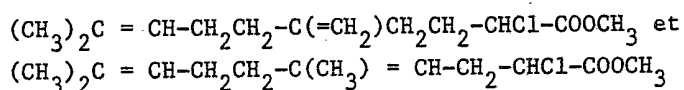
EXEMPLE 12

Dans un ballon tricol de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 20 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et, par petites fractions, 0,23 g (10 milli-atome-grammes) de sodium, puis on ajoute 2,52 g (10 m. moles) d'un mélange 55/45 de :



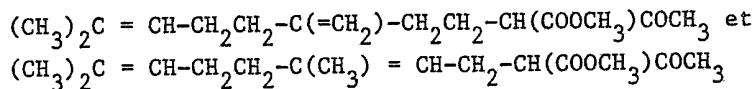
et lentement, à une température voisine de 20°C, 0,8 cm<sup>3</sup> (10 m. moles) de chlorure de sulfuryle. On laisse réagir pendant 6 heures. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 2,6 g d'une huile colorée.

L'analyse par chromatographie en phase vapeur montre que le produit brut de la réaction contient 45 % des  $\beta$ -cétoesters de départ et 50 % d'un mélange de :

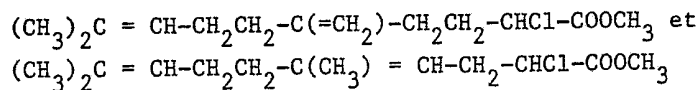


### EXEMPLE 13

Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère d'argon, 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, 0,56 g (0,02 mole) de potasse broyée et 2,52 g (0,01 mole) d'un mélange 55/45 de :



On ajoute ensuite 1,4 g (0,0104 mole) de N-chlorosuccinimide puis on laisse réagir pendant 2 heures à 25°C. La solution devient homogène. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis on extrait par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther. Les phases organiques réunies, et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile légèrement jaune qui contient 70 % d'un mélange 55/45 de :



Après une flash distillation, on obtient 2,0 g du mélange des composés chlorés ayant une pureté de 93 %.

Le rendement en produit isolé est de 76 %.

EXEMPLE 14 : Préparation de la pseudo-ionone.

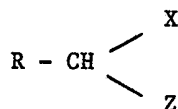
A 0,5 g de chlorure de lithium (11,7 m. moles) dans 20 cm<sup>3</sup> de N-méthylpyrrolidone, on ajoute 1,29 g de triméthyl-2,4,6 pyridine (10,6 m. moles) et 1,94 g du mélange des produits obtenus à l'exemple 5.

Le mélange est chauffé à 150°C. Après traitement du mélange réactionnel on obtient, avec un rendement de 88 %, 1,44 g de pseudo-ionone.

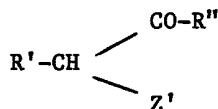
La sélectivité en pseudo-ionone est de 94,6 % pour un taux de déhydrochloration de 93 %.

REVENDEICATIONS

1 - Procédé de préparation de composés halogénés en position  $\alpha$  d'un groupement électro-attracteur de formule générale :



- 5 dans laquelle X représente un atome d'halogène,  
 R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné saturé ou un radical hydrocarboné insaturé contenant une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyloxy-carbonyles, acyles et cyano, ou un radical  $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_1$  dans lequel n est un nombre entier compris entre 3 et 10 inclusivement, et  
 10 Z représente un radical  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}_2$ ,  $-\text{COOR}_3$ ,  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$  ou  $-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ , p étant un nombre entier compris entre 2 et 10 inclusivement, étant entendu que R et Z ne peuvent pas  
 15 représenter simultanément  $-(\text{CH}_2)_4-\text{COOR}_4$  et  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$  ou  $-\text{CO}-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ , par déacylation halogénante d'un produit de formule générale :



dans laquelle :

- 20 R' représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné saturé ou un radical hydrocarboné insaturé contenant une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alcoyloxy-carbonyles, acyles et cyano,  
 25 R'' représente un radical méthyle  
 Z' représente un radical  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}_2$ ,  $-\text{COOR}_3$ ,  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_6$  et  $\text{NO}_2$ ,

étant entendu que R' et R'' peuvent former ensemble un radical  $-(CH_2)_n-$  dans lequel n est défini comme précédemment ou bien que R'' et Z' peuvent former ensemble un radical  $-CO-(CH_2)_p-$  ou  $-COO(CH_2)_p-$  dans lequel p est défini comme précédemment,

- 5 et étant entendu que les radicaux hydrocarbonés saturés contiennent 1 à 20 atomes de carbone, les radicaux hydrocarbonés insaturés contiennent 2 à 20 atomes de carbone, les radicaux  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$  contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les portions alcoyles des radicaux alcoyloxycarbonyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone,  
 10 au moyen d'un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique et d'un agent d'halogénéation à une température comprise entre  $-30$  et  $30^\circ C$ .

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise un alcoolate de métal alcalin dérivé d'un alcool de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, dans un solvant organique.

- 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'alcoolate de métal alcalin est choisi parmi le méthylate de sodium et  
 20 l'éthylate de sodium.

4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise un alcool de formule générale :



- 25 dans laquelle  $R_1$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en présence de soude ou de potasse.

5 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi l'alcool de formule générale  $R_1OH$ , le toluène, l'éther éthylique, le diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidone.

5           6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'agent d'halogénéation est choisi parmi les halogènes moléculaires, les N-halogénosuccinimides, le chlorure de sulfuryle et l'hexachloroéthane.