



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 309/32

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)

626 358

(21) Numéro de la demande: 1161/81

(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: 13.11.1981

(45) Fascicule du brevet
publié le: 13.11.1981

(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)

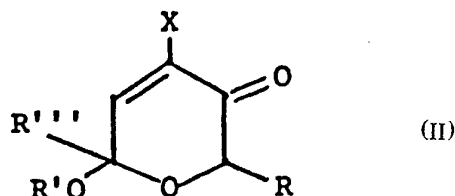
(74) Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Procédé de préparation de 4-halo-dihydropyranones.

(57) On obtient les composés de formule II par réaction d'un composé correspondant sans substitution en position 4, avec un agent d'halogénéation, à savoir le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges. La réaction se déroule au sein d'un solvant tel que l'eau, un alcool ou diol en C₁ à C₄, un éther en C₂ à C₁₀, ou une cétone, un nitrile, un ester ou un amide de bas poids moléculaire, à une température comprise entre -50° et +50°C.

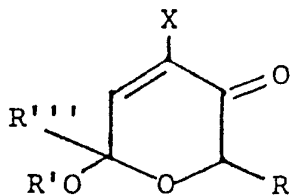
Les symboles utilisés dans la formule II sont expliqués dans la revendication 1.

Les composés obtenus sont d'utiles produits de départ pour des synthèses organiques, par exemple la préparation des maltols.

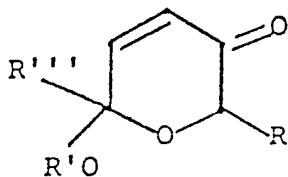


REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle, R' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou —COR'', où R'' est un groupement méthyle, éthyle ou phényle, R''' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et X est le chlore ou le brome, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



dans laquelle R, R' et R''' sont tels que définis précédemment, dans un solvant à une température de —50 à +50°C avec au moins un équivalent d'un agent oxydant halogéné choisi entre le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges, jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement terminée.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est l'eau, un alcool ou un diol de 1 à 4 atomes de carbone, un éther de 2 à 10 atomes de carbone ou une cétone, un nitrile, un ester ou un amide de faible poids moléculaire.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R est un groupement éthyle et R' est un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou —COR'' où R'' est un groupement méthyle, éthyle ou phényle, et R''' et X sont tels que définis dans la revendication 1.

Cette invention concerne la préparation de nouvelles 4-halo-dihydropyrannones intermédiaires.

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», N° 17, 1363 (1976) décrivent une synthèse en cinq étapes du maltol à partir de l'alcool méthylfurfurylique.

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, «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 N° 3468915.

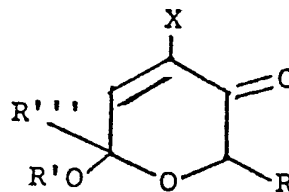
La synthèse de γ -pyrones comme l'acide pyroméconique, le maltol, l'éthylmaltol et d'autres 3-hydroxy- γ -pyrones substituées en

2

position 2 est décrite dans les brevets des EUA N°s 3130204; 3133089; 3140239; 3159652; 3365469; 3376317; 3468915; 3440183 et 3446629.

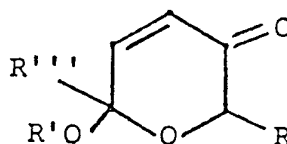
Le maltol et l'éthylmaltol rehaussent la saveur et l'arôme de divers produits alimentaires. En outre, ces composés sont utilisés comme ingrédients dans des parfums et huiles essentielles. Les acides 2-alcénylpyroméconiques décrits dans le brevet des EUA N° 3644635 et les acides 2-arylméthylpyroméconiques décrits dans le brevet des EUA N° 3365469 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 4-halo-dihydropyrannone de formule (II)



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 ou —COR'', où R'' est un groupement méthyle, éthyle ou phényle, R''' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et X est le chlore ou le brome.

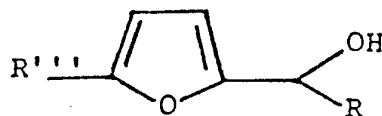
On prépare le composé de formule (II) ci-dessus en faisant réagir un composé de formule



dans laquelle R, R' et R''' sont tels que définis précédemment, dans un solvant à une température de —50 à +50°C, de préférence à la température ambiante, avec au moins un équivalent d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges, jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement terminée.

Des exemples des solvants appropriés pour cette réaction sont l'eau, un alcool ou diol de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le méthanol, un éther de 2 à 10 atomes de carbone, de préférence le tétrahydrofurane ou l'éther isopropylique, une cétone de poids moléculaire inférieur, de préférence l'acétone, un nitrile, un ester ou un amide de poids moléculaire inférieur.

On peut préparer le composé de départ de formule (IV) ci-dessus en faisant réagir un alcool furfurylique de formule



dans laquelle R et R''' sont tels que définis précédemment, en solution aqueuse avec au moins un équivalent d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges, à une température de —50 à +50°C, de préférence à la température ambiante, jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement terminée. On peut effectuer la réaction en présence d'un cosolvant qui peut être l'un des solvants mentionnés précédemment pour la préparation du composé intermédiaire de formule (II).

Si on le désire, on peut préparer la 4-halodihydropyrannone intermédiaire de formule (II) directement à partir d'un alcool furfurylique de formule (III) en faisant réagir ce dernier dans un solvant aqueux à une température de —50 à +50°C, avec au moins

deux équivalents de l'un des agents oxydants halogénés susmentionnés jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement terminée.

Dans chacune des réactions décrites précédemment, l'agent oxydant halogéné préféré est le chlore ou le chlorure de brome.

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 utilisée 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 γ -pyrone.

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 (FCl, H₂SO₄ 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 Ca(OCl)₂. Les agents oxydants halogénés préférés, pour des raisons de prix, sont le chlore et le bromure de chlore préparé *in situ*.

On peut préparer la 6-alcoxy-2H-pyran-3(6H)-one par le procédé décrit dans «Tetrahedron Letters», No 17, 1363-1364 (1976). On effectue une alcoxylation anodique d'un alcool furfurylique en 2-(1-hydroxyalkyl)-2,5-dialcoxy-dihydrofuranne. Le traitement par un acide organique fort fournit le dérivé 6-alcoxylé désiré. On peut préparer un dérivé 6-hydroxylé par traitement classique du composé 6-hydroxylé par l'anhydride approprié en présence de pyridine.

On dissout une 6-acyl- ou 6-alcoxy-2H-pyran-3(6H)-one dans un solvant choisi parmi l'acide acétique, l'acide formique, l'acide trifluoroacétique, les solvants halogénés, les éthers, les alcanols ou les diols en C₁-C₄, ou les cétones, les nitriles, les esters ou les amides de poids moléculaire inférieur. Le solvant préféré est l'acide acétique, l'acide formique ou le méthanol. On ajoute à la température ambiante un équivalent d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges, à la température ambiante, et on chauffe le mélange réactionnel à 70-160°C, généralement à 100-110°C, jusqu'à ce que la transformation en γ -pyrone désirée soit essentiellement terminée (environ 1 à 3 h). On peut obtenir la γ -pyrone à partir du mélange réactionnel neutralisé et refroidi, par repos ou en extrayant le mélange réactionnel avec un solvant comme le chloroforme, ce qui donne par concentration la γ -pyrone.

Lorsqu'on utilise des acides organiques ou d'autres solvants protoniques comme l'acide formique, l'acide acétique, d'autres acides organiques et les alcanols qui n'ont pas été soigneusement séchés, il ne faut pas ajouter d'eau supplémentaire dans la réaction décrite précédemment. Cependant, avec les solvants non protoniques, l'eau est nécessaire et est ajoutée pour la transformation de la 4-halo-2H-pyran-3(6H)-one substituée en position 6 intermédiaire en pyrone. Quand on utilise un solvant de faible point d'ébullition dans la réaction, on le chasse par distillation juste avant de chauffer le mélange réactionnel à 100-110°C, pour la transformation hydrolytique du 4-halodihydropyranne intermédiaire en γ -pyrone.

Si on le désire, on peut préparer et isoler le 4-halodihydropyranne en effectuant l'halogénéation à une température de -20 à +20°C, de préférence 5 à 10°C, en présence d'une base organique comme la triéthylamine. Après environ 30 min, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante, on le filtre pour enlever le chlorhydrate de triéthylamine et l'on chasse le solvant sous vide pour obtenir le 4-halodihydropyranne. On hydrolyse facilement

ce composé en γ -pyrone en le chauffant pendant environ 1 h en solution aqueuse, en ajoutant de l'acide si nécessaire, de préférence à une température comprise entre 70 et 160°C, mieux encore entre 100 et 110°C.

- 5 Ce procédé dans lequel on fait réagir la 6-acyl-ou 6-alcoxy-2H-pyran-3(6H)-one dans un solvant organique avec un équivalent d'un agent oxydant halogéné et où on chauffe le 4-halodihydropyranne intermédiaire jusqu'à une transformation pratiquement totale en γ -pyrone désirée, diffère du procédé en plusieurs étapes décrit par Shono et Matsumura dans «Tetrahedron Letters», 17, 1363 (1976), dans lequel on traite la 6-alcoxy-2H-pyran-3(6H)-one par une solution méthanolique de peroxyde d'hydrogène ou une solution d'hydroxyde de sodium pour obtenir une époxycétone. On chauffe ensuite l'époxycétone isolée, dans de l'eau avec une résine échangeuse d'ions Dowex 50 pour obtenir la γ -pyrone désirée.

Les exemples suivants illustrent la préparation des γ -pyrones selon le procédé de cette invention, et la préparation de divers composés intermédiaires.

- 20 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

- 25 t = triplet

q = quartet

m = multiplet

la = large

Préparation 1

- 30 6-Hydroxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one (IV)

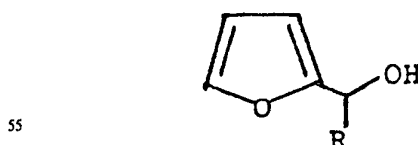
A une solution de 25 g de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 125 ml de tétrahydrofuranne et 125 ml d'eau à 5°C, on ajoute un équivalent de brome. On maintient la température à 5-10°C pendant toute l'addition. On ajuste le pH de la solution à 2,1 et on extrait la solution avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). On sèche l'extrait d'acétate d'éthyle et on l'évapore, ce qui donne une huile jaune. On chromatographie l'huile sur gel de silice et on l'élue avec un mélange 3/1 de chloroforme et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 4,8 g d'huile limpide dont les données spectrales montrent qu'elle est identique à la 6-hydroxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one préparée par hydrolyse acide de la 6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one [«Tetrahedron Letters», 27, 1973 (1971)].

IR (CHCl₃) 3700, 3300, 1700 cm⁻¹

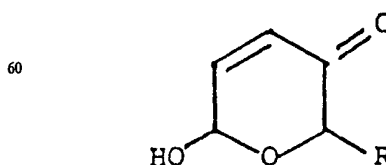
- 45 RMN (CDCl₃, δ): 6,8-7,1 (1H, d de d); 6,0-6,2 (1H, d), 5,6 (1H, s la, s'échange avec D₂ O); 5,4-5,5 (1H, d); 4,8-5,0 (1H, q); 1,3-1,6 (3H, t).

Préparation 2

- On répète le procédé de la préparation 1 avec un alcool furfurylique de formule



pour obtenir un composé de formule



- 65 où R est un atome d'hydrogène ou un groupement éthyle.

Composé éthylé: IR (CHCl₃) 3600, 3340, 1706 cm⁻¹

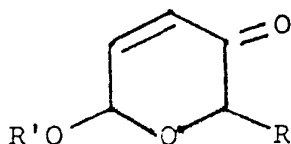
Composé hydrogéné: IR (CHCl₃) 3565, 3300, 1703 cm⁻¹

Exemple 1:

On traite une solution de 0,01 mol de 6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one dans 20 ml d'acide acétique par 0,01 mol de chlore gazeux à la température ambiante.

Exemple 2:

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 en partant d'un composé de formule



où R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle; R' est un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou —COR'' où R'' est un groupement méthyle, éthyle ou phényle.

Exemple 3:

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 avec des résultats comparables en remplaçant le chlore par le brome, l'hypochlorite ou l'hypobromite de sodium ou de potassium, le chlorure de brome gazeux ou le chlorure de brome préparé *in situ* par addition de chlore à une solution contenant du bromure de sodium ou par addition de brome à une solution de chlorure de sodium.

Exemple 4:

4-Chloro-6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one

A une solution de 0,05 mol de 6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one dans 70 ml de dichlorométhane à —10°C, on ajoute 0,05 mol de chlore par un tube d'entrée de gaz. Après cette addition, on ajoute lentement 0,05 mol de triéthylamine tout en maintenant la température à —10°C. Après 30 min d'agitation, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on le filtre pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine et on chasse le solvant sous vide. La redissolution du produit brut dans un mélange d'éther et d'hexane et la filtration enlèvent les dernières traces de triéthylamine. L'élimination du solvant donne la 4-chloro-6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one (rendement de 99%).

L'analyse RMN avec des signaux à 5,05-5,25 montre clairement deux doublets dans un rapport 3/1 correspondant au proton en C-6 des deux isomères possibles du composé. Les deux formes optiques de l'isomère trans ont été synthétisées à partir d'un précurseur glucidique par Paulsen, Eberstein et Koebernick, «Tetrahedron Letters», 4377 (1974).

Exemple 5:

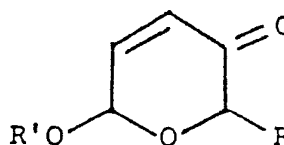
4-Bromo-6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one

On répète le mode opératoire de l'exemple 4 en remplaçant le chlore par le brome pour obtenir la 4-bromo-6-méthoxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one avec un rendement de 93%. Les deux formes optiques de l'isomère trans ont été synthétisées par Paulsen *et al.*, «Tetrahedron Letters», 4377 (1974).

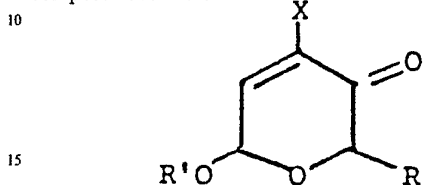
Exemple 6:

On répète le mode opératoire des exemples 4 et 5 respectivement en partant d'un composé de formule

4



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle et R' est un groupement alkyle de 2 à 4 atomes de carbone, pour obtenir un composé de formule



dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment et X est le chlore ou le brome.

Exemple 7:

4-Bromo-6-acétyl-2H-pyran-3(6H)-one

On brome une solution dans le dichlorométhane de la 6-acétyl-2H-pyran-3(6H)-one, préparée par le procédé décrit dans «Tetrahedron Letters», 27, 1973 (1971), pour obtenir la 4-bromo-6-acétyl-2H-pyran-3(6H)-one, p.f. 78-80°C. Le spectre de masse du composé présente les pics parents attendus à 234 et 236 unités de masse.

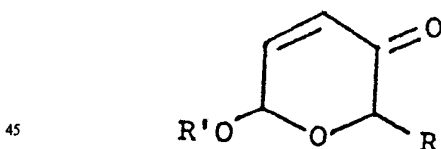
Exemple 8:

4-Bromo-6-acétyl-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one

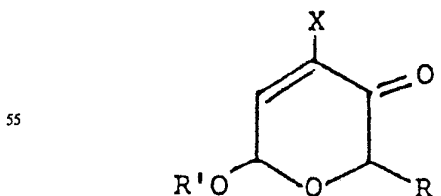
On répète le mode opératoire de l'exemple 7 avec la 6-acétyl-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one et l'on obtient la 4-bromo-6-acétyl-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one qui présente des pics parents à des masses de 249,96 et 247,96 par spectroscopie de masse, et le spectre RMN suivant: (δ , CDCl₃): 7,3 (1H, d); 6,4 (1H, d de d); 4,7 (1H, Q); 2,2 (3H, S); 1,4 (3H, S).

Exemple 9:

On répète le mode opératoire de l'exemple 4 en utilisant du chlore à la place du brome en partant d'un composé de formule:



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄, phényle ou benzyle, R' est un groupement alkyle en C₁-C₄ ou —COR'' où R'' est un groupement méthyle, éthyle ou phényle, ce qui donne un composé de formule



dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment et X est le chlore.