

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 516 921**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 22019**

(54) Haloalkyl-8-4H-/1/ benzopyran-4-ones, et procédés de préparation.

(51) Classification internationale. C 07 D 311/30; C 07 C 49/84, 69/92; C 07 D 213/50,  
333/22, 405/04, 409/04.

(22) Date de dépôt ..... 25 novembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 21 du 27-5-1983.

(71) Déposant : Société dite : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE. — FR

(72) Invention de : Philippe Briet, Jean-Jacques Berthelon et François Collonges.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

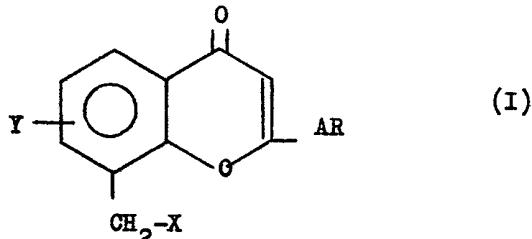
(74) Mandataire : Société l'Air Liquide, service brevets,  
75, quai d'Orsay, 75321 Paris Cedex 07.

4

La présente invention concerne des haloalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-ones, leur préparation, et les nouveaux intermédiaires utilisables dans celle-ci.

Les haloalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-ones sont représentés par  
5 la formule

10



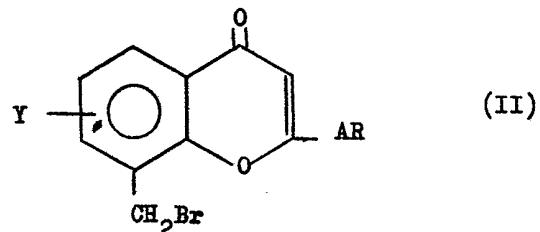
15

dans laquelle AR est un radical phényle, phényle substitué par un radical alkyle inférieur, alkoxylé inférieur ou un halogène, un radical thényle ou pyridyle, X est un halogène et Y l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène.

20  
25

Ces composés sont utilisables en tant que produits industriels intermédiaires de synthèse, en particulier dans le domaine des pesticides et des produits pharmaceutiques, tels les acides [oxo-4-4H-[1]-benzopyran-8-yl]alcanoïques et leurs dérivés. Les bromoalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-ones constituent une classe particulièrement intéressante

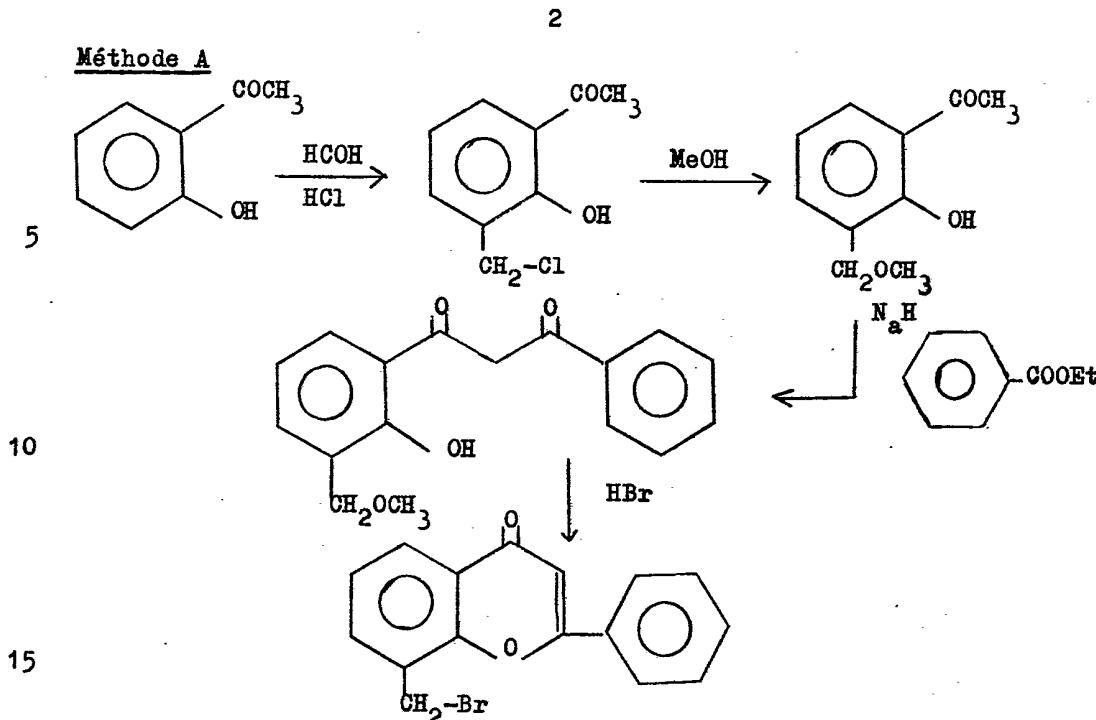
Ils sont représentés par la formule



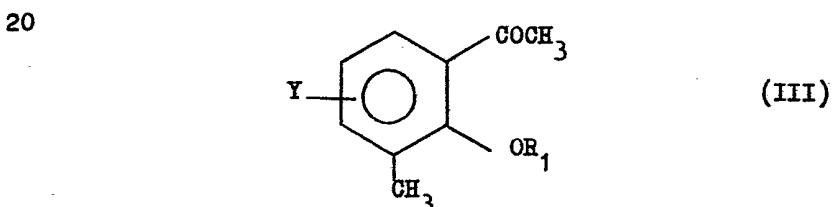
30

Les halobenzopyranones répondant aux formules I et II peuvent être préparés suivant l'une des deux méthodes suivantes, avec de bons rendements.

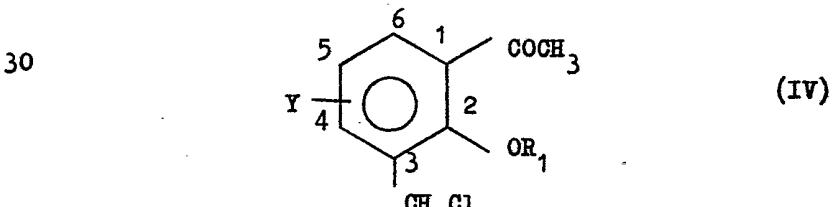
Le schéma réactionnel ci-dessous a été donné pour le bromométhyl-8 phényl-2-4H-[1]-benzopyran-4-one.



Selon la séquence préparative de la méthode A, on traite dans un premier stade, un produit de départ de formule

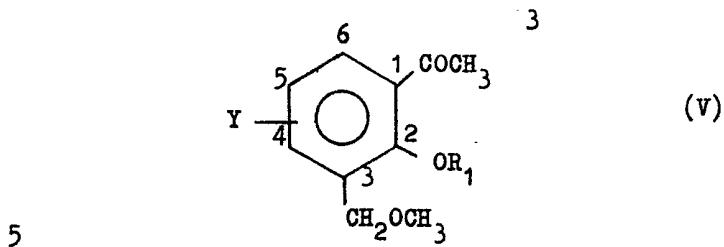


- 25 dans laquelle Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène et R<sub>1</sub> l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, par le polyoxyméthylène en présence d'acide chlorhydrique concentré, en vue d'obtenir une chlorométhylphénylcétone de formule

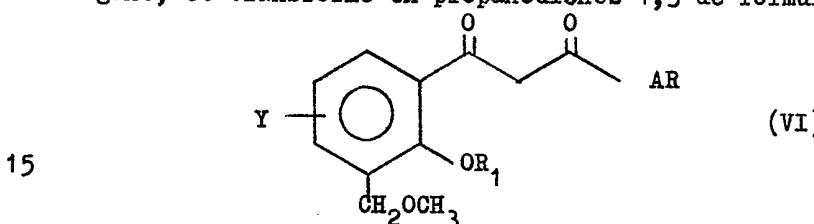


- 35 dans laquelle R<sub>1</sub> et Y ont les mêmes significations que précédemment.

Dans le deuxième stade, l'intermédiaire chlorométhylé (IV) est condensé avec le méthanol et ainsi transformé en intermédiaire méthoxyméthylé de formule



Dans un troisième stade, l'intermédiaire obtenu est condensé avec un ester de formule AR-COOEt dans laquelle AR est un radical phényle, phényle substitué - par un radical alkyle inférieur, alkoxycarboxylique ou halogène - un radical thényle ou pyridyle, X est un 10 halogène et Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène, et transformé en propanediones-1,3 de formule

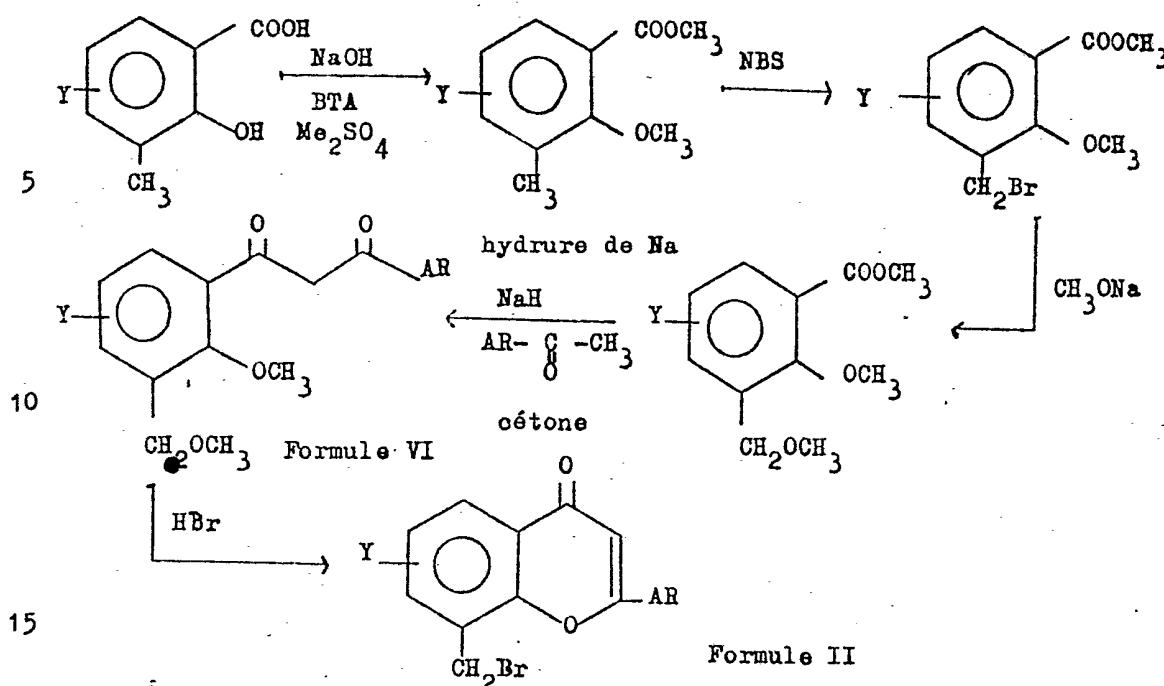


dans laquelle AR, R<sub>1</sub>, et Y ont les mêmes significations que précédemment.

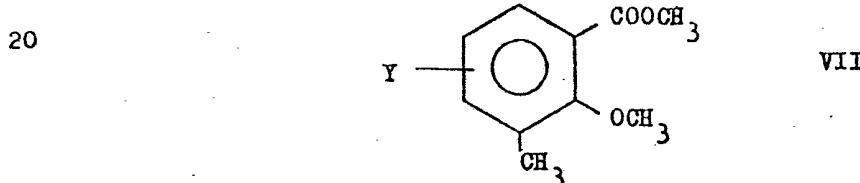
Dans le dernier stade, les haloalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-ones, 20 dans la formule desquels X désigne le brome, sont obtenus par cyclisation des propanediones-1,3 de formule VI en présence d'acide bromhydrique.

Dans le cas où dans la formule de l'intermédiaire chlorométhylé de formule IV, Y est un substituant, et plus particulièrement en 25 position 5, le produit intermédiaire chlorométhylé est obtenu dans de bonnes conditions. Cependant pour Y = H et R<sub>1</sub> = H, Roberto TRAVE (Gazz. Chim. Ital. 80 ; 502-9 (1950) indique une chlorométhylation en position 5 ou une dichlorométhylation en 3-5. Au contraire, la demanderesse a montré qu'il est possible d'isoler le produit répondant à 30 la formule IV avec Y = R<sub>1</sub> = H qui après transformation en produit V et VI donne accès au composé de formule I. Toutefois, le manque de sélectivité au niveau de la chlorométhylation ainsi que certaines difficultés d'isolement ont conduit la demanderesse à recherché un procédé sélectif, pouvant être mis en œuvre sur des quantités importantes.

Selon la seconde séquence préparative, on propose le schéma suivant :

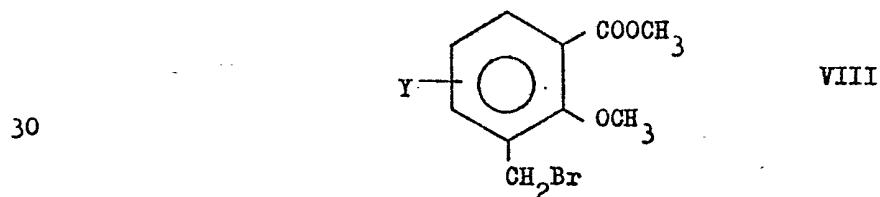
Méthode B

Dans un premier stade, on traite un méthoxy-2 méthyl-3 benzoate de méthyle de formule

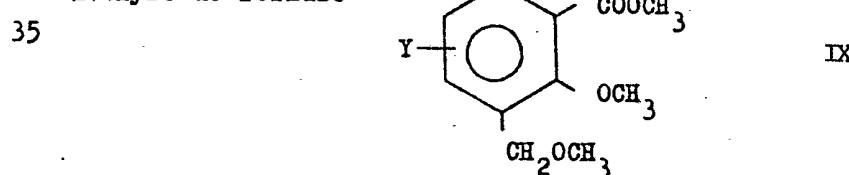


dans laquelle Y a les mêmes significations que précédemment par la  
25 bromosuccinimide.

Le brométhyl-3 méthoxy-2 benzoate de méthyle obtenu de formule



est condensé avec le méthylate de sodium, en milieu méthanolique en  
vue de sa transformation en méthoxyméthyl-3 méthoxy-2 benzoate de  
méthyle de formule



Puis la condensation de cet intermédiaire de synthèse avec une cétone de formule AR -  $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$  - CH<sub>3</sub>, dans laquelle AR a la

même signification que précédemment, conduit à une propanedione-1,3  
5 de formule VI, qui par cyclisation en présence d'acide bromhydrique conduit à une bromoalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-one selon la formule II

Les produits intermédiaires nouveaux dans la préparation des haloalkyl-8-4H-[1]-benzopyran-4-ones font partie de l'invention.

Il est donné ci-après des exemples qui illustrent l'invention  
10 à titre non limitatif.

Exemple 1 :

(Chlorométhyl-3-hydroxy-2-phényl)-1-éthanone (formule 1) C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>  
PM : 184,62.

On chauffe un mélange de 2,723 Kg (20 moles) (hydroxy-2-phényl)-1-éthanone, 600,6 g (20 moles) de polyoxyméthylène et 15 litres d'acide chlorhydrique concentré, à 50-60°C pendant 7 heures. On extrait au benzène, lave à neutralité avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et évapore le solvant sous vide. On dissout le résidu dans 2,25 litres de tétrachlorure de carbone et 1,5 litre d'hexane à 20 chaud, laisse une nuit à 5°C et filtre le précipité de (chlorométhyl-5-hydroxy-2-phényl)-1-éthanone. Le filtrat est évaporé sous vide et distillé en prenant soin que la température du bouilleur ne dépasse pas 200°C. On recueille une fraction passant entre 130 et 146°C sous 0,8mm de mercure qui cristallise à température ambiante et qui est 25 un mélange des (chlorométhyl-5 et chlorométhyl-3 -hydroxy-2-phényl)-1-éthanone. Cette fraction est chauffée à fusion (vers 80°C) et versée lentement dans de l'hexane sous agitation énergique (500 ml pour 100 g). On laisse 30 minutes sous agitation, puis on filtre le précipité de (chlorométhyl-5 -hydroxy-2-phényl)-1-éthanone. On laisse reposer 30 le filtrat pendant une nuit, on sépare une huile insoluble par décan-tation, puis on concentre légèrement le milieu. On filtre le précipi-té obtenu et on le sèche à température ordinaire. P.F<sub>G</sub> : 45°C, IR :  $\nu_c = 0 : 1640 \text{ cm}^{-1}$ , R.M.N. (CCl<sub>4</sub>) δ en ppm par rapport au T.M.S.  
3 H à 2,6 (singulet), 2 H à 4,62 (singulet), 1 H à 6,94 (triplet),  
35 2 H de 7,5 à 7,8 (multiplet), 1 H à 12,6 (singulet) échangeable avec D<sub>2</sub>O.

Exemple 2 :

(Hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-phényl)-1-éthanone (Formule 2) C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
PM : 180,2

On chauffe à reflux un mélange de 184,6 g (1 mole) de (chlorométhyl-3-hydroxy-2-phényl)-1-éthanone, 1,5 litre de méthanol et 103 ml d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute ensuite par petites fractions 167,5 g (3 moles) de fer en poudre pendant 1 H 20. Puis on porte 2H30 à reflux, laisse refroidir pendant une nuit et filtre. On concentre le filtrat sous vide à environ 500ml, neutralise avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave à l'eau, évapore le solvant sous vide et distille.  $E_b$ <sub>0,3 mm</sub> : 89-91°C, Rdt : 88 %, I.R. :  $\nu_c = 0$  : 1640 cm<sup>-1</sup>. R.M.N. (CCl<sub>4</sub>) δ en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 2,58 (singulet), 3 H à 3,40 (singulet), 2 H à 4,46 (singulet), 1 H à 6,90 (triplet), 2 H de 7,3 à 7,7 (multiplet) 1 H à 12,6 (singulet) échangeable avec D<sub>2</sub>O.

Exemple 3 :

(Hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-phényl)-1-phényl-3-propanedione-1,3 (formule 3) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, P.M. : 284,31  
On chauffe à reflux un mélange de 207 g (1,38 mole) de benzoate d'éthyle, 740ml de benzène anhydre et 124 g (2,58 moles) d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans l'huile. On ajoute ensuite goutte à goutte pendant 2 heures une solution de 167 g (0,93 mole) (hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-phényl)-1-éthanone dans 415 ml de benzène anhydre. On chauffe ensuite 2heures à reflux, refroidit et ajoute goutte à goutte 300ml d'éthanol. On évapore environ 700 ml de solvant, refroidit et reprend le résidu avec 1,5 l de benzène et 1,8 l d'acide chlorhydrique 3 N. On agite 1 heure, décante, extrait la phase aqueuse au benzène lave à l'eau et évapore sous vide. On recristallise le produit obtenu dans 2 l d'hexane. On obtient 215 g (Rdt : 81 %) d'un solide fondant vers 55°C, I.R. :  $\nu_c = 0$  : 1610 cm<sup>-1</sup>.

Exemple 4 :

Bromométhyl-8-phényl-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 4) C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>  
P.M. : 315,17.  
On chauffe un mélange de 361 g (1,40 mole) d'(hydroxy-2-méthoxy-méthyl-3-phényl)-1-phényl-3-propanedione-1,3, 1,4 l d'acide acétique et 917 ml d'acide bromhydrique à 62 % pendant 3 heures à 70°C. On verse ensuite dans 5 l d'eau froide, on filtre, on lave à l'eau et on recristallise dans 1'acétone. On obtient 207,4 g (Rdt 47 %) d'un solide blanc. PF<sub>G</sub> : 182 - 183°C. I.R. :  $\nu_c = 0$  : 1650 cm<sup>-1</sup>. R.M.N. (DMSO) δ en ppm par rapport au T.M.S. 2H à 5,02 (singulet), 1 H à 7,02 (singulet), 8 H de 7,3 à 8,3 (multiplet).

<u>Analyse :</u>	C	H	Br
Calculée	60,98	3,51	25,36
Trouvée	61,12	3,35	25,34

Exemple 5 :

- 5 Méthoxy-2-méthyl-3-benzoate de méthyle (formule 5)  $C_{10}H_{12}O_3$  P.M: 180,20  
 Dans un réacteur on introduit une solution de 852 g (21,3 moles) de soude dans 10 l d'eau. On ajoute ensuite une solution de 1,05 Kg (7 moles) d'acide méthyl-3 salicylique dans 10 l de chlorure de méthylène, puis 212,7 g (0,68 mole) de chlorure de benzyltributylammonium.
- 10 On envoie alors 2,662 l (27,9 moles) de diméthylsulfate. La température s'élève légèrement. On agite ensuite le milieu réactionnel 24 heures à température ambiante. La phase organique est décantée, puis traitée sous agitation pendant 2 heures avec 10 l d'une solution d'ammoniaque à 15 %. On décante, le chlorure de méthylène est évaporé
- 15 sous vide, l'huile obtenue est reprise par 7 l d'hexane sous agitation, et après séchage sur  $Na_2SO_4$  et évaporation du solvant, on obtient un liquide que l'on distille :  $PF_{0,12}$  mm : 70 - 73°C, I.R. :  $\nu c = 0$  :  $1720\text{ cm}^{-1}$ , Poids obtenu : 1,131 Kg (Rdt 89,7 %). R.M.N. ( $CDCl_3$ ) δ en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 2,25 (singulet), 3 H à 3,8 (singulet)
- 20 3 H à 3,85 (singulet), 3 H de 6,85 à 7,7 (multiplet).

Exemple 6 :

Bromométhyl-3-méthoxy-2-benzoate de méthyle (formule 6)  $C_{10}H_{11}BrO_3$   
 P.M. : 259,1

- Dans un réacteur on place 1,030 Kg (5,71 moles) de méthoxy-2-méthyl-3-benzoate de méthyle, 1,118 Kg (6,28 moles) de N-Bromosuccinimide et 28,3 g d'azobis isobutyronitrile dans 10 l de tétrachlorure de carbone. On porte 7 heures à reflux. On refroidit à 20°C et on filtre la succinimide formée. Le solvant est évaporé sous vide et l'huile orange obtenue est dispersée sous agitation dans 3 litres d'hexane; après 30 1heure le précipité blanc formé est essoré, séché. Poids obtenu : 1,075 Kg (Rdt 72,7 %).  $PF_G$  : 49 - 53°C. I.R. :  $\nu c = 0$  :  $1720\text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $CCl_4$ ) δ ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 3,85 (singulet), 3 H à 3,90 (singulet), 2 H à 4,55 (singulet), 3 H de 6,85 à 7,85 (multiplet)

Exemple 7 :

- 35 Méthoxyméthyl-3-méthoxy-2-benzoate de méthyle (formule 7)  $C_{11}H_{14}O_4$   
 P.M. : 210,23.

Dans un réacteur on place 1,205 Kg (4,65 moles) de bromométhyl-3-méthoxy-2-benzoate de méthyle et 5,39 litres de méthanol anhydre. On ajoute ensuite lentement 1,5 litre d'une solution à 20 % de méthylate

de sodium dans le méthanol (soit 5,38 moles de méthylate de sodium). Le milieu réactionnel est ensuite porté 4 heures à reflux. Après évaporation des solvants on obtient un résidu pâteux qui est repris par l'eau et extrait avec l'acétate d'éthyle. On sèche, on évapore, 5 et le résidu est distillé sous vide.  $\text{P}_\text{E}_{0,06\text{mm}} : 87 - 95^\circ\text{C}$ . Poids obtenu : 777,5 g (Rdt : 79,5 %). I.R. :  $\nu_\text{c} = 0 : 1725 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 3,4 (singulet), 3 H à 3,8 (singulet), 3 H à 3,9 (singulet), 2 H à 4,5 (singulet), 3 H de 6,95 à 7,8 (multiplet).

10 Exemple 8 :

Bromométhyl-8-phényl-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 4)  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$   
P.M. : 315,17.

Dans un réacteur on place 880 ml de dioxane anhydre et 84,5 g (1,76 mole) d'hydrure de sodium. On porte le milieu à 80°C et on ajoute 15 goutte à goutte sous agitation un mélange de 277 g (1,32 mole) de méthoxyyméthyl-3-méthoxy-2-benzoate de méthyle et 105,7 g (0,88 mole) d'acétophénone. On poursuit ensuite le chauffage à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement on ajoute sous agitation 7 litres d'hexane. On laisse une nuit au repos. Le précipité formé est essoré, et est introduit par petites portions dans un mélange : - acide acétique : 1,3 litre, - eau : 2,6 litres, -benzène : 2,6 litres. La phase organique est décantée, lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, séchée et le solvant est évaporé sous vide. On obtient 227,4 g d'une huile que l'on utilise sans purification dans l'étape suivante. Cette huile 20 est solubilisée dans 911 ml d'acide acétique. On ajoute 650 ml d'acide bromhydrique à 62 % et le milieu est porté 3 heures à 80°C. On refroidit à 40°C et on verse sous agitation dans 12 litres d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'acétone. Poids obtenu : 123 g (Rdt : 51,3 %),  $\text{PF}_G : 182 - 183^\circ\text{C}$ .

25 Exemple 9 :

Bromométhyl-8-(méthyl-4-phényl)-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 8)  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  P.M. : 329,20.

Préparé selon l'exemple 8 à partir de 51,1 g (0,38 mole) de (méthyl-4 phényl)-1-éthanone, 120 g (0,571 mole) de méthoxy-2-méthoxyméthyl-3 benzoate de méthyle. Après isolement, l'huile obtenue est reprise par 348 ml d'acide acétique et 348 ml d'acide bromhydrique à 62 %. Poids obtenu : 52,3 g (Rdt : 41,8 %),  $\text{PF}_K : 191^\circ\text{C}$  (Toluène), I.R. :  $\nu_\text{c} = 0$  (Pyrone) :  $1640 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 2,4 (singulet), 2 H à 5,1 (singulet), 1 H à 7 (singulet),

7 H de 7,3 à 8,3 (multiplet).

Exemple 10 :

Bromométhyl-8-(méthoxy-4-phényl)-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 9).  $C_{17}H_{13}BrO_3$ . P.M. : 345,20.

- 5 Préparé selon l'exemple 8 à partir de 57,14 g (0,38 mole) de (méthoxy-4-phényl)-1-éthanone, 120 g (0,571 mole) de méthoxy-2-méthoxyméthyl-3-benzoate de méthyle. Après isolement l'huile obtenue est reprise par 457 ml d'acide acétique et 325 ml d'acide bromhydrique à 62 %. Poids obtenu : 78 g (Rdt 59,4 %),  $PF_K$  : 165°C (Toluène). I.R. :  
10  $\nu_c = 0$  (pyrone) :  $1640 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $CDCl_3$ ) δ en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 3,8 (singulet), 2 H à 4,8 (singulet), 1 H à 6,75 (singulet), 7 H de 7 à 8,3 (multiplet).

Exemple 11 :

Bromométhyl-8-(chloro-4-phényl)-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 10)

- 15  $C_{16}H_{10}BrClO_2$ , P.M. : 349,62.  
Préparé selon l'exemple 8 à partir de 58,8 g (0,38 mole) de (chloro-4-phényl)-1-éthanone, 120 g (0,571 mole) de méthoxy-2-méthoxyméthyl-3-benzoate de méthyle. Après isolement l'huile obtenue est reprise par 340 ml d'acide acétique et 245 ml d'acide bromhydrique à 62 %. Poids obtenu : 45,8 g (Rdt : 34,4 %).  $PF_K$  : 228 - 230° (Toluène). I.R. :  $\nu_c = 0$  (pyrone) :  $1640 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $CDCl_3$ ) δ en ppm par rapport au T.M.S. 2 H à 4,8 (singulet), 1 H à 6,8 (singulet), 7 H de 7,2 à 8,2 (multiplet).

Exemple 12 :

- 25 Bromométhyl-8-(pyridyl-3)-2-4H-[1]-benzopyran-4-one, (formule 11),  $C_{15}H_{10}BrNO_2$ . P.M. = 316,16.  
Préparé selon l'exemple 8 à partir de 46,1 g (0,38 mole) de (pyridyl-3)-1 éthanone et 120 g (0,571 mole) de méthoxy-2-méthoxyméthyl-3-benzoate de méthyle. Après isolement l'huile est traitée par 400ml d'acide acétique et 275 ml d'acide bromhydrique à 62 %. Le produit est isolé sous forme de bromhydrate.  
 $C_{15}H_{11}Br_2NO_2$ , P.M. = 397,08. Poids obtenu : 76,6 g (Rdt : 50,8 %). I.R. :  $\nu_c = 0$  (pyrone) :  $1640 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu NH^+$  :  $2400 - 2800 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $DMSO$ ) δ en ppm par rapport au T.M.S. 2 H à 5,2 (singulet), 1 H à 6,8  
30 (massif échangeable avec  $D_2O$ ), 5 H de 7 à 8,3 (multiplet), 3 H de 8,8 à 9,8 (multiplet).

Exemple 13 :

(chloro-5-hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-phényl)-1-éthanone (formule 12)

$C_{10}H_{11}ClO_3$ . P.M. = 214,65.

Dans un réacteur, on place une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 28,6 g (1,245 mole) de sodium et 930 ml de méthanol.

On ajoute ensuite une solution de 252,6 g (1,153 mole) de (chloro-5-chlorométhyl-3-hydroxy-2 phényl)-1-éthanone dans 230 ml de méthanol.

- 5 Le milieu est porté 2 heures à reflux. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est repris par l'acide acétique dilué. On extrait à l'acétate d'éthyle et après séchage et évaporation, l'huile obtenue est distillée sous pression réduite. Poids obtenu : 69,4 g (Rdt : 28%)  
 $\text{P}_\text{E}_{0,6\text{mm}} = 121 - 131^\circ\text{C}$ , I.R. :  $\nu c = 0$  (cétone) :  $1650 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N.  
 10 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 2,6 (singulet), 3 H à 3,4 (singulet), 2 H à 4,5 (singulet), 2 H de 7,4 à 7,7 (massif). 1 H à 12,5 (échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ).

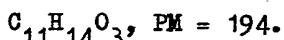
Exemple 14 :

Bromométhyl-8-chloro-6-phényl-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 13)

- 15  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClO}_2$ . P.M. = 349,62.  
 Préparé selon l'exemple 3 à partir de 69 g (0,32 mole) de (chloro-5-hydroxy-2-méthoxy-méthyl-3 phényl)-1-éthanone et 72,3 g (0,48 mole) de benzoate d'éthyle. La (chloro-5-hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-phényl)-1-phényl-3-propanedione intermédiaire est isolée ( $\text{P}_\text{F}_\text{K} = 100^\circ\text{C}$ ). Par 20 traitement avec 300ml d'acide acétique et 210ml d'acide bromhydrique on obtient le produit attendu. Poids obtenu : 61,2 g (Rdt 54,7 %),  
 $\text{P}_\text{F}_\text{K} = 210^\circ\text{C}$  (Toluène), I.R. :  $\nu c = 0$  (pyrone) :  $1640 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N.  
 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 2 H à 5 (singulet), 1 H à 7,1 (singulet), 7 H de 7,3 à 8,3 (multiplet).

25 Exemple 15 :

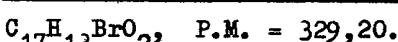
(hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-phényl)-1-éthanone (formule 14)



- Obtenu selon l'exemple 2 à partir de la (chlorométhyl-3-hydroxy-2-méthyl-5-phényl-1-éthanone ( $\text{P}_\text{E}_{0,4\text{mm}} = 110 - 116^\circ\text{C}$ )). Poids obtenu : 30 190,7 g (Rdt : 49 %),  $\text{P}_\text{E}_{0,6\text{mm}} = 95 - 103^\circ\text{C}$ , I.R. :  $\nu c = 0$  (cétone) :  $1650 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 1,8 (singulet), 3 H à 2,1 (singulet), 3 H à 2,9 (singulet), 2 H à 4 (singulet), 2 H de 6,8 à 7 (massif), 1 H à 12,5 (échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ).

Exemple 16 :

35 Bromométhyl-8-méthyl-6-phényl-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (Formule 15)



- Préparé selon l'exemple 3 à partir de 204 g (1,05 mole) d'(d'hydroxy-2-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-phényl)-1-éthanone et 210 g (1,4 mole) de benzoate d'éthyle. Après isolement l'huile obtenue est traitée par

520 ml d'acide acétique et 410 ml d'acide bromhydrique à 62 %. Poids obtenu : 108g(Rdt : 31,2 %), PF<sub>K</sub> : 186°C (acétone), I.R. :  $\nu$ C = 0 (pyrone) : 1640 cm<sup>-1</sup>. R.M.N. (DMSO) $\delta$  en ppm par rapport au T.M.S. 3 H à 3,2 (singulet), 2 H à 5 (singulet), 1 H à 7 (singulet), 7 H de 5 7,3 à 8,3 (multiplet).

Exemple 17 :

Bromométhyl-8-(thényl-2)-2-4H-[1]-benzopyran-4-one (formule 16),

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>, P.M. = 321,2.

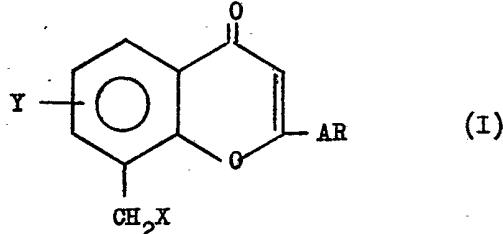
Préparé selon l'exemple 3 à partir de 118 g (0,65 mole) d'hydroxy-2-10 méthoxyméthyl-3-phényl)-1 éthanone et 127 g (0,82 mole) d' $\alpha$  thénoate d'éthyle. L'huile brute obtenue est traitée par 450 ml d'acide bromhydrique à 62 % et 600ml d'acide acétique, selon l'exemple 4, on obtient 80,1 g (Rdt : 40 %) d'un solide. PF : 174°C (éthanol). I.R. :  $\nu$ C = 0 (pyrone) : 1640 cm<sup>-1</sup>. R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  en ppm par rapport au 15 TMS. 2 H à 4,8 (singulet), 1 H à 6,7 (singulet), 6 H de 7,1 à 8,3 (multiplet).

12

## - REVENDICATIONS -

1. Haloalkyl-8-4H[1]benzopyran-4-ones caractérisées par la formule

5

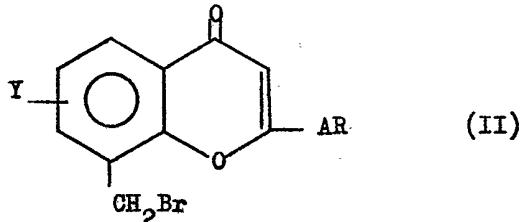


dans laquelle AR est un radical phényle, phényle substitué - par un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou un halogène - un radical thényle ou pyridyle, X est un halogène et Y l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène.

10 10

2. Bromoalkyl-8-4H[1]benzopyran-4-ones caractérisées par la formule

15

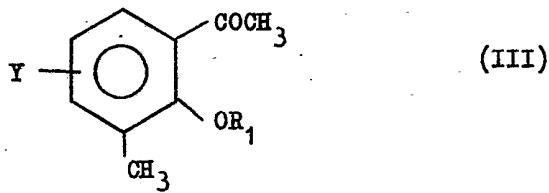


dans laquelle AR et Y ont les mêmes significations que précédemment.

20 20

3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 2, caractérisé par la séquence préparative suivante, consistant en le traitement d'un produit de départ de formule

25

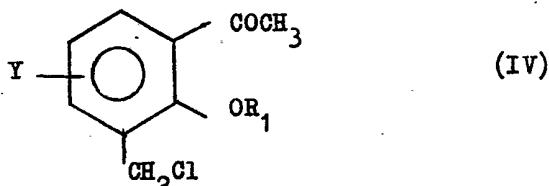


dans laquelle Y a les mêmes significations que précédemment, R1 est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, par le polyoxyméthylène

30 30

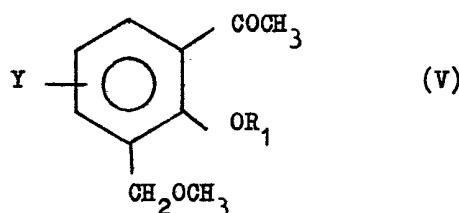
- en présence d'acide chlorhydrique concentré; puis la condensation de l'intermédiaire chlorométhylé obtenu, de formule

35



avec le méthanol en intermédiaire méthoxyméthylé, de formule

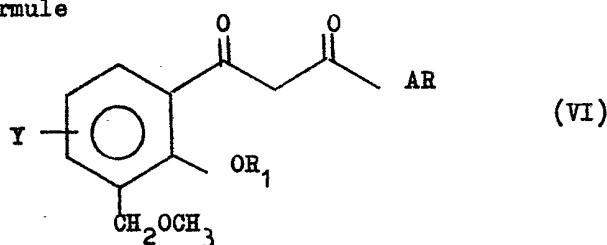
13



5

lui-même condensé avec un ester  $\text{AR-COOEt}$ , dans lequel AR a les mêmes significations que précédemment, en vue de l'obtention des propane-diones-1,3 de formule

10



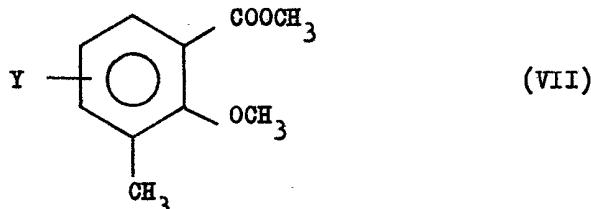
15

dans laquelle AR,  $\text{R}_1$  et Y ont les mêmes significations que précédemment; et en la cyclisation des propanediones intermédiaires en présence d'acide bromhydrique.

20

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 2, caractérisé par la séquence préparative suivante, consistant en le traitement d'un méthoxy-2 méthyl-3 benzoate de méthyle de formule

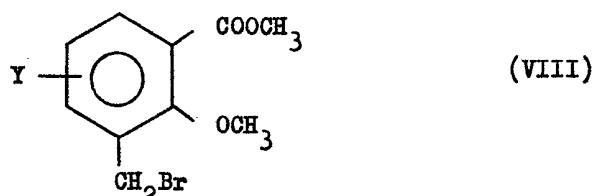
25



25

dans laquelle Y a les mêmes significations que précédemment, par la N - bromosuccinimide ; puis en celui du bromométhyl-3 méthoxy-2 benzoate de méthyle obtenu de formule

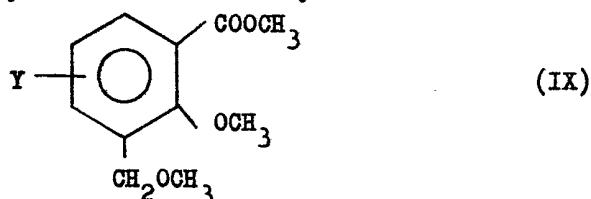
30



35

par le méthylate de sodium en vue de sa transformation en méthoxy-

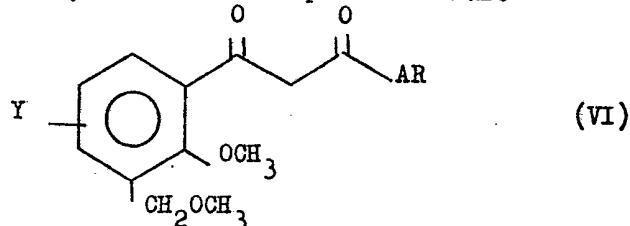
méthyl-3 méthoxy-2-benzoate de méthyle de formule



- en la condensation de cet intermédiaire avec une cétone  $\text{AR}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$   
dans laquelle AR désigne un radical phényle, phényle substitué par  
un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou un halogène, un  
radical thényle ou pyridyle en présence d'hydrure de sodium ; et enfin  
5 en la cyclisation de la propanedione - 1,3 de formule VI en présence  
d'acide bromhydrique.

5. Propanediones - 1,3 intermédiaires dans la préparation  
selon la revendication 3, caractérisées par la formule

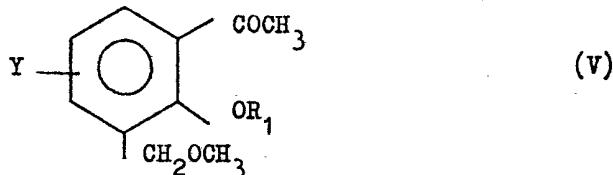
10



dans laquelle AR est un radical phényle, phényle substitué - par un  
15 radical alkyle inférieur, alkoxyinférieur ou un halogène - un radical  
thényle ou pyridyle, Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur  
ou un halogène.

6. Phényl cétones méthoxyméthylées intermédiaires dans la  
préparation selon la revendication 3, caractérisées par la formule

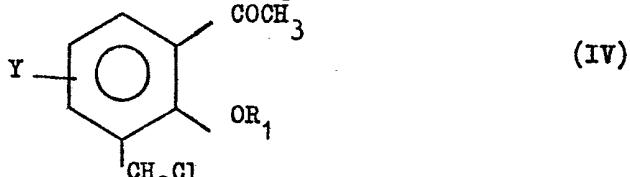
20



dans laquelle Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un  
25 halogène, R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

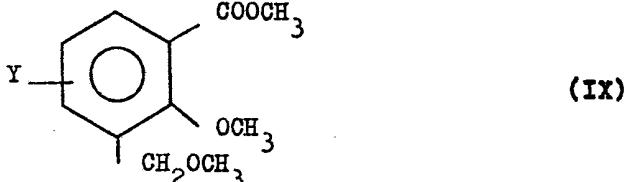
7. Chlorométhylcétones intermédiaires dans la préparation  
selon la revendication 3, caractérisées par la formule

30



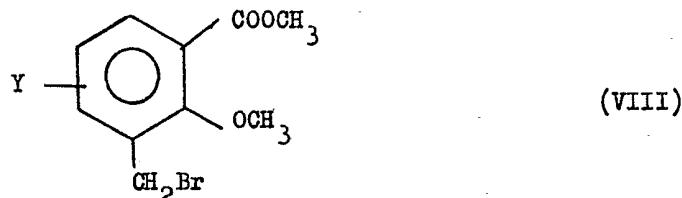
dans laquelle Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un  
halogène, R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

8. Méthoxyméthyl-3 méthoxy-2 benzoates de méthyle intermédiaires dans la préparation selon la revendication 4, caractérisés par la formule



dans laquelle Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène.

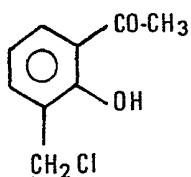
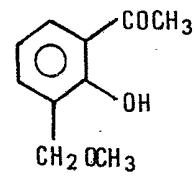
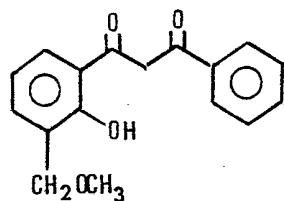
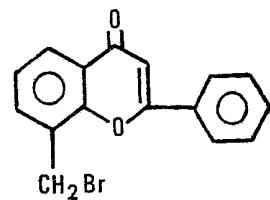
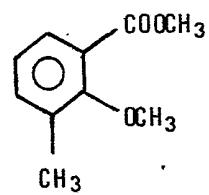
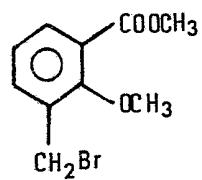
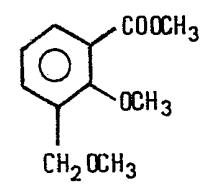
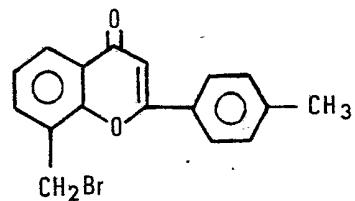
9. Bromométhyl-3 méthoxy-2 benzoates de méthyle intermédiaires dans la préparation selon la revendication 4, caractérisés par la 5 formule



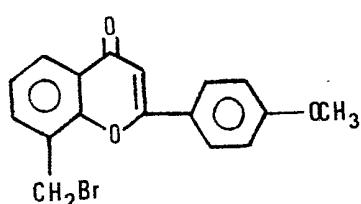
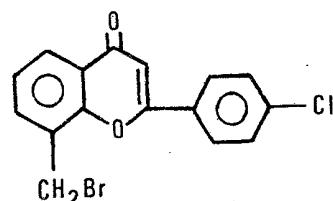
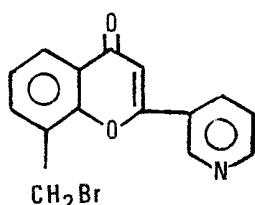
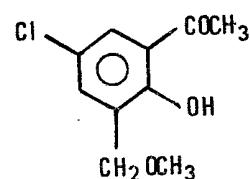
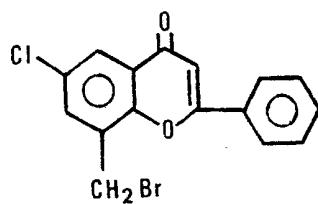
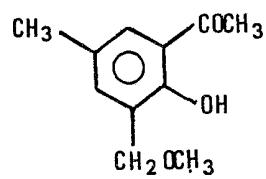
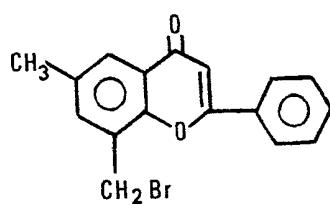
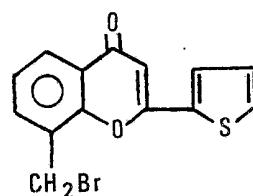
10 dans laquelle Y est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un halogène.

10. Application des composés intermédiaires selon une quelconque des revendications 1 ou 2 dans la synthèse de produits pharmaceutiques et de pesticides.

## PL.1/2

FORMULE 1FORMULE 2FORMULE 3FORMULE 4FORMULE 5FORMULE 6FORMULE 7FORMULE 8

## PL.2/2

FORMULE 9FORMULE 10FORMULE 11FORMULE 12FORMULE 13FORMULE 14FORMULE 15FORMULE 16