



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ 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

626 357

⑲ Numéro de la demande: 1160/81

⑥② Demande scindée de: 7658/77

②② Date de dépôt: 22.06.1977

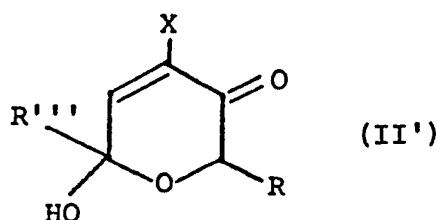
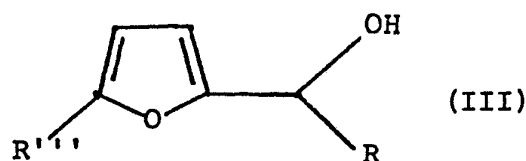
③① Priorité(s): 02.08.1976 US 710901
09.09.1976 US 721885

②④ Brevet délivré le: 13.11.1981

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 13.11.1981⑦③ 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.**

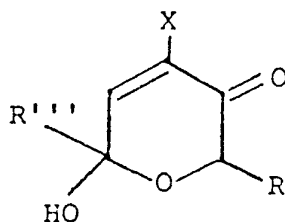
⑤⑦ On obtient les composés de formule II' - la signification des symboles utilisés est expliquée dans la revendication 1 - en soumettant un alcool furfurylique de formule III à une oxydation halogénante en présence d'eau, à une température comprise entre -50° et +50°C, et ce, en une ou deux étapes. L'oxydant halogéné est choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux et leurs mélanges.

Les composés obtenus sont des produits intermédiaires et se prêtent, grâce à différents centres réactifs, à de nombreuses synthèses telles que celle du maltol.

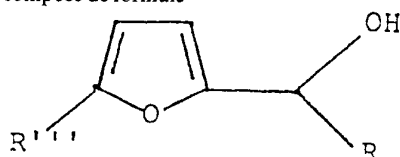


REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule

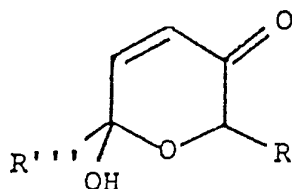


dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou benzyle, R''' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et X est le chlore ou le brome, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



dans laquelle R et R''' sont tels que définis précédemment, en solution aqueuse à une température de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, avec au moins deux équivalents 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 de préparation d'un composé de formule II', défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait d'abord réagir l'alcool furfurylique de formule III en solution aqueuse avec au moins un équivalent de l'agent oxydant halogéné selon la revendication 1, à une température comprise entre -50 et $+50^{\circ}\text{C}$, pour obtenir un 2H-pyran-3(6H)-one 6- substituée de formule



comme intermédiaire, que l'on fait alors réagir *in situ*, au sein d'un solvant et à une température comprise entre -50 et $+50^{\circ}\text{C}$, avec au moins un équivalent d'un des agents oxydants halogénés définis ci-dessus, jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement complète.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le solvant est l'eau, un alcool ou un diol ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un éther en C_2 à C_{10} ou une cétone, un nitrile, un ester ou un amide de faible poids moléculaire.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant est le méthanol, le tétrahydrofurane, l'éther isopropylique ou l'acétone.

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

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

2

obtenu le maltol par hydrolyse alcaline de sels de streptomycine. Chawla et McGonigal, «J. Org. Chem.», 39, 3281 (1974), et Lichtenthaler 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 méthylfurfurylique.

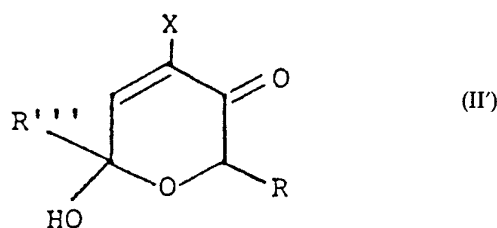
L'isolement de la 6-méthyl-2-éthyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-one comme l'un des composants aromatiques sucrés caractéristiques de la mélasse finale de raffinerie a été décrite par Hiroshi Ito, «Agr. Biol. Chem.», 40 (5), 827-832 (1976). Ce composé avait préalablement été synthétisé selon le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique No 3468915.

La synthèse de γ -pyrones comme l'acide pyroméconique, le maltol, l'éthylmaltol et d'autres 3-hydroxy- γ -pyrones substituées en position 2 est décrite dans les brevets des EUA Nos 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 No 3644635 et les acides 2-arylméthylpyroméconiques décrits dans le brevet des EUA No 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.

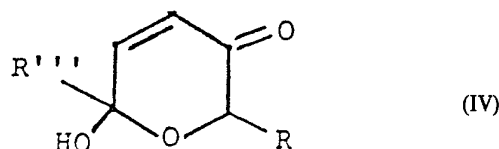
La présente invention a pour but de proposer un procédé de préparation de nouvelles pyranones qui sont utiles comme produits intermédiaires, en particulier dans la préparation des composés mentionnés ci-dessus.

Ces composés répondent à la formule



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 X est le chlore ou le brome.

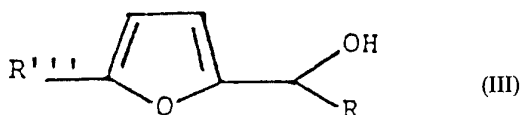
On peut préparer le composé de formule (II') ci-dessus en faisant réagir un composé de formule:



dans laquelle R, R''' sont tels que définis précédemment, dans un solvant à une température de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, 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 intermédiaire de formule (IV) ci-dessus en faisant réagir un alcool furfurylique de formule

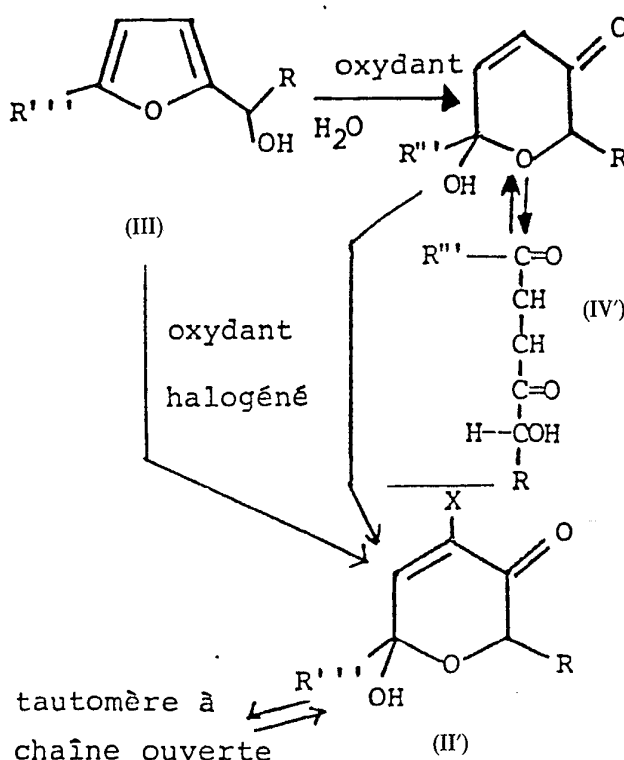


dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment, en solution aqueuse avec au moins un équivalent d'un agent oxydant halogéné choisi parmi le chlore, le brome, le chlorure de brome, l'acide hypochloreux, l'acide hypobromeux ou leurs mélanges, à une température ambiante de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, 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 de formule (II').

Ou bien, on prépare la 4-halo-dihydropyranone 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 $+50^{\circ}\text{C}$, 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.

Le schéma complet des réactions selon l'invention 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 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'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 équi-

3

valent d'un agent oxydant halogéné dans de l'eau ou dans un mélange d'eau et de solvant organique. On peut considérer une 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one comme l'hémiacétal d'un aldéhyde et, de ce fait, on pourrait penser qu'elle subirait de nombreuses réactions secondaires indésirées, comme une suroxydation 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 γ -pyrone. Ce nouveau procédé en une étape présente les avantages d'utiliser des produits de faible prix Cl_2 , Br_2 , BrCl , HOCl , HOBr ou leurs mélanges, comme agents oxydants halogénés.

On effectue le procédé en une étape en dissolvant un alcool furfurylique dans l'eau ou dans un mélange d'eau ou d'un cosolvant. Le cosolvant peut être miscible ou non miscible à l'eau et peut être choisi dans une large gamme de solvants, comme les alcanols ou les diols en C_1 - C_4 , par exemple le méthanol; les éthers en C_2 - C_{10} , 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 cosolvants préférés sont les alcanols en C_1 - C_4 et les éthers en C_2 - C_{10} , 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 cosolvant de faible point d'ébullition, on le chasse par élimination après avoir terminé toutes les additions.

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 (CHI , 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*.

Comme décrit précédemment, on peut préparer la 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one intermédiaire de formule (IV') en faisant réagir l'alcool furfurylique approprié avec un équivalent d'un agent oxydant halogéné. On transforme facilement l'intermédiaire isolé en 4-halo-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one de formule (II') désirée en le faisant réagir avec un équivalent supplémentaire d'un agent oxydant halogéné.

Ou bien on peut faire réagir un alcool furfurylique en solution aqueuse avec un cosolvant éventuel, à une température de -10 à $+10^{\circ}\text{C}$, avec deux équivalents d'un agent oxydant halogéné. Après agitation à la température ambiante pendant 30 min, on ajuste le pH du mélange réactionnel à 2 avec une base forte et on extrait le mélange réactionnel avec un solvant comme l'acétate d'éthyle. L'élimination du solvant fournit la 4-halo-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one de formule (II').

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:

6-Hydroxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one

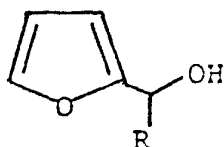
A une solution de 25 g de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 125 ml de tétrahydrofurane et 125 ml d'eau à 5°C, on ajoute un équivalent de brome. On maintient la température à 5-10°C pendant toute l'addition. On ajuste le pH de la solution à 2,1 et on extrait la solution avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). 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;

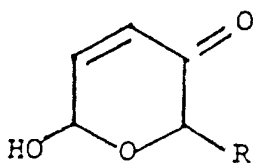
RMN (CDCl₃, δ) 6,8-7,1 (1H, d de d); 6,0-6,2 (1H, d), 5,6 (1H, s la, s'échange avec D₂ O); 5,4-5,5 (1H, d); 4,8-5,0 (1H, q); 1,3-1,6 (3H, t).

Exemple 2:

On répète le procédé de l'exemple 1 avec un alcool furfurylique de formule



pour obtenir un composé de formule



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 3:

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

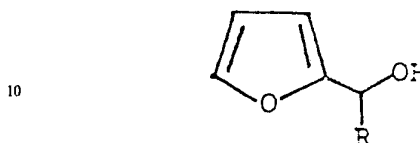
A une solution de 25 g de 1-(2-furyl)-1-éthanol dans 125 ml de tétrahydrofurane et 125 ml d'eau à 0-5°C, on ajoute goutte à goutte 2,2 équivalents de brome. Pendant toute l'addition, on maintient la température à 5-10°C. Après l'addition du brome, on agite la solution à la température ambiante pendant 30 min et l'on ajuste le pH à 2,1 avec une solution 2N de soude. On extrait le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). On réunit les extraits d'acétate d'éthyle, on les sèche sur MgSO₄, on les filtre et on les amène à siccité. On chromatographie le résidu sur gel de silice et on l'élue avec un mélange 95/5 de chloroforme et d'acétate d'éthyle. Le produit est une huile orange que l'on rechromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de chloroforme et d'acétate d'éthyle.

4

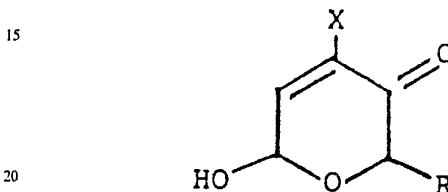
RMN (CDCl₃, δ) 7,3 (1H, d); 5,6 (1H, d); 4,7-5,0 (1H, q); 1,1-1,5 (3H, m)

Exemple 4:

5 On répète le mode opératoire de l'exemple 15 avec un alcool furfurylique de formule



pour obtenir un composé de formule



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

Composé éthylé: 4-bromo-6-hydroxy-2-éthyl-2H-pyran-3(6H)-one;

25 RMN (CDCl₃, δ) 7,4 (1H, d); 4,6-4,9 (1H, m); 1,8-2,2 (2H, m); 1,0-1,3 (3H, t).

Composé hydrogéné: 4-bromo-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one; RMN (CDCl₃, δ) 7,4 (1H, d); 5,5 (1H, d); 4,6 (2H, d de d).

30 Exemple 5:

On répète le procédé de l'exemple 3 en utilisant le chlore à la place du brome et les alcools furfuryliques appropriés, pour obtenir les composés suivants:

Méthylé: 4-chloro-6-hydroxy-2-méthyl-2H-pyran-3(6H)-one;

35 RMN (CDCl₃, δ) 7,1 (1H, d); 5,8 (1H, d); 4,6-5,0 (1H, m); 4,4 (1H, s la); 1,2-1,5 (3H, m).

Éthylé: 4-chloro-6-hydroxy-2-éthyl-2H-pyran-3(6H)-one;

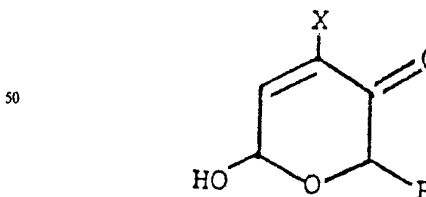
RMN (CDCl₃, δ) 7,0-7,1 (1H, d); 5,6-6,0 (2H, m); 4,4-5,0 (1H, m); 1,6-2,1 (2H, m); 0,9-1,1 (3H, t).

40 Hydrogéné: 4-chloro-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-one;

RMN (CDCl₃, δ) 7,1-7,2 (1H, d); 5,6 (1H, d); 4,4-4,9 (2H, d de d) (D₂O ajoutée).

Exemple 6:

45 On répète le procédé de l'exemple 3 pour obtenir un composé de formule



50 dans laquelle R est un groupement propyle, butyle, phényle ou benzyle; X est le chlore ou le brome.