



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 311/02
C 07 D 307/77



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

FASCICULE DU BREVET A5

11

638 511

21 Numéro de la demande: 9242/78

22 Date de dépôt: 01.09.1978

30 Priorité(s): 02.09.1977 FR 77 26686
16.08.1978 FR 78 23894

24 Brevet délivré le: 30.09.1983

45 Fascicule du brevet
publié le: 30.09.1983

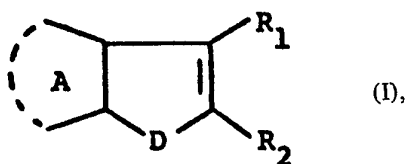
73 Titulaire(s):
ANVAR-Agence Nationale de Valorisation de la
Recherche, Neuilly-sur-Seine (FR)

72 Inventeur(s):
Maurice le Corre, Rennes (FR)
Alain Hercouët, Betton (FR)
Béatrice Begasse, Rennes (FR)

74 Mandataire:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

54 Procédé de synthèse d'hétérocycles oxygénés.

57 On prépare d'hétérocycles oxygénés de formule I



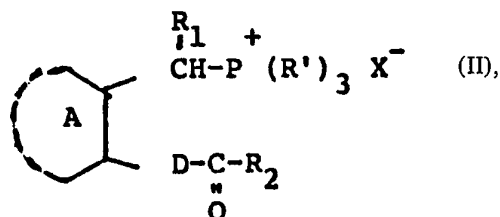
dans laquelle A représente un cycle à caractère aromatique, D représente un radical $-\text{CH}-\text{O}$ ou $-\text{O}-$, et lorsque



D représente un radical $-\text{O}-$, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, aryle, aralcoyle ou cycloalcoyle et lorsque D représente $-\text{CH}-\text{O}-$, R_1



et R_3 représentent un radical organique et R_2 représente l'hydrogène ou un radical organique, par cyclisation d'un composé de formule II

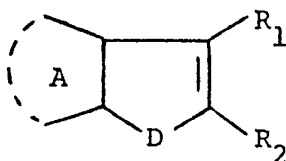


dans laquelle R' représente un radical alcoyle inférieur, aryle ou aralcoyle, X^- est un anion, en présence d'une base en phase liquide.

Le procédé permet de préparer des hétérocycles oxygénés avec des rendements très supérieurs à ceux des procédés traditionnels.

REVENDEICATIONS

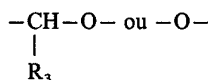
1. Procédé de préparation d'hétérocycles oxygénés de formule I:



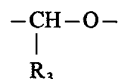
dans laquelle



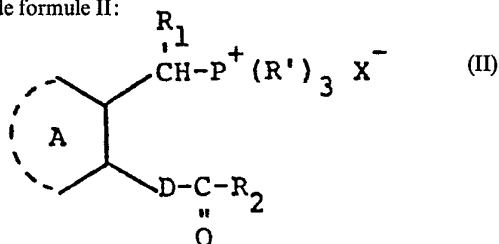
représente un cycle à caractère aromatique, D représente un radical



et, lorsque D représente un radical $-\text{O}-$, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, aryle, aralcoyle ou cycloalcoyle et, lorsque D représente



R_1 et R_3 représentent un radical organique, et R_2 représente l'hydrogène ou un radical organique, caractérisé en ce que l'on cyclise un composé de formule II:



dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, X^- est un anion, en présence d'une base en phase liquide.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise une base capable de déprotoner le carbone en α du groupement phosphonium.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la base est choisie parmi les hydroxydes et les alcoolates de métaux alcalins.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la base est choisie parmi le t-amylate de sodium et le t-butylate de potassium.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la base est choisie parmi la soude et la potasse.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le milieu liquide utilisé est un solvant aprotique non polaire ou un mélange de solvants aprotiques non polaires.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant aprotique non polaire est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les éthers.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le solvant aprotique non polaire est choisi parmi le toluène, le dichlorométhane et le chloroforme.

9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le milieu liquide contient de l'eau.

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la cyclisation est conduite au reflux du milieu réactionnel et à pression ambiante.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que



représente un cycle benzénique substitué une ou plusieurs fois par un radical organique.

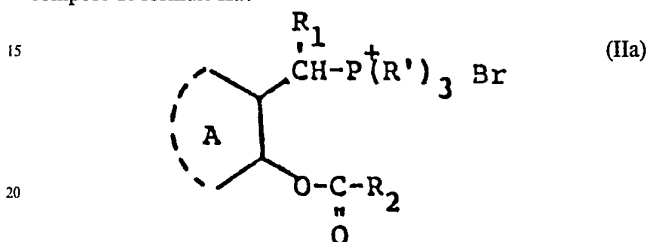
12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le composé préparé est le 2-éthylbenzofuranne, le 2-butylbenzofuranne, le 2-i-propylbenzofuranne ou le 4-aryloxybenzofuranne.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que R' est le radical phényl ou le radical octyl.

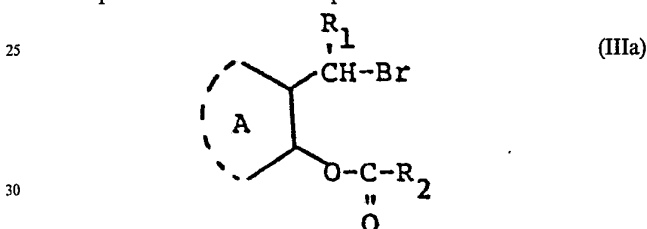
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R' représente le radical octyl et en ce que l'on sépare du mélange réactionnel l'oxyde de trioctylphosphine (TOPO).

15. Produits obtenus par la mise en œuvre du procédé selon la revendication 1.

16. Application du procédé selon la revendication 1 à un composé de formule IIa:

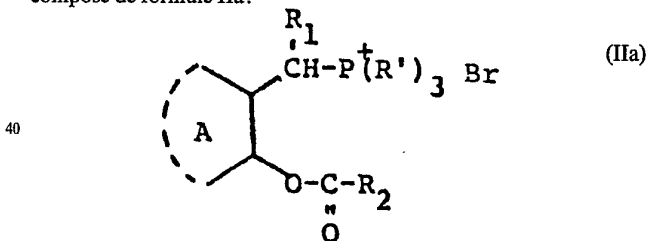


obtenu par réaction entre un composé de formule IIIa:

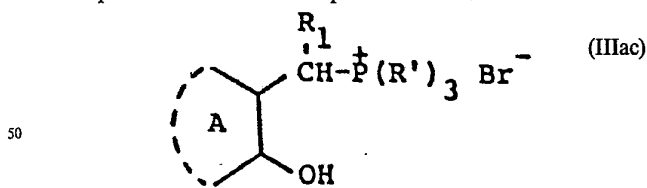


et une phosphine $\text{P}(\text{R}')_3$, dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle.

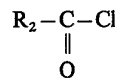
17. Application du procédé selon la revendication 1 à un composé de formule IIa:



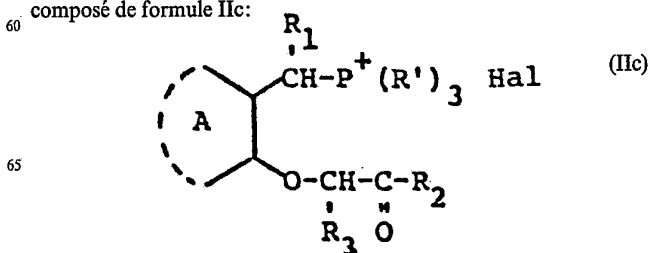
obtenu par réaction entre un composé de formule IIIac:



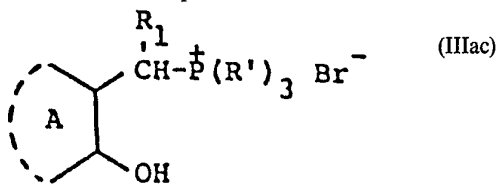
dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle et un chlorure d'acide de formule ci-après, ou l'anhydride correspondant:



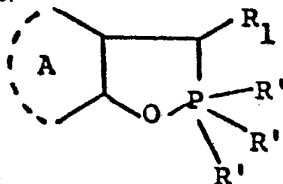
18. Application du procédé selon la revendication 1 à un composé de formule IIc:



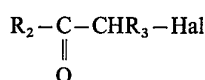
obtenu par réaction entre un composé de formule IIIac:



dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle et une base dans un solvant, et par étherification de l'oxaphospholène obtenu de formule:

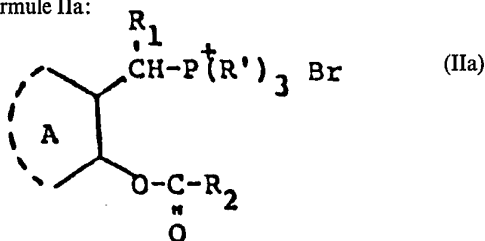


avec une cétone de formule

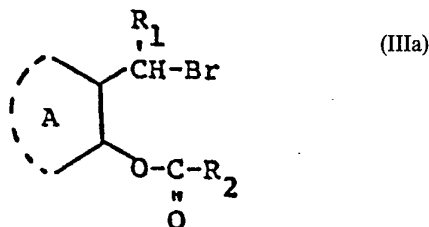


dans un solvant.

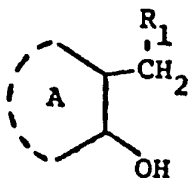
19. Application du procédé selon la revendication 1 à un composé de formule IIa:



obtenu par réaction entre un composé de formule IIIa:

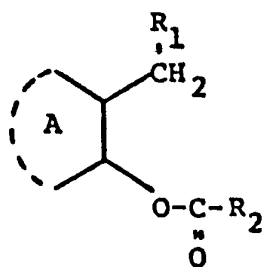


et une phosphine P(R')₃, dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, le composé de formule IIIa étant préparé par estérification du composé de formule:

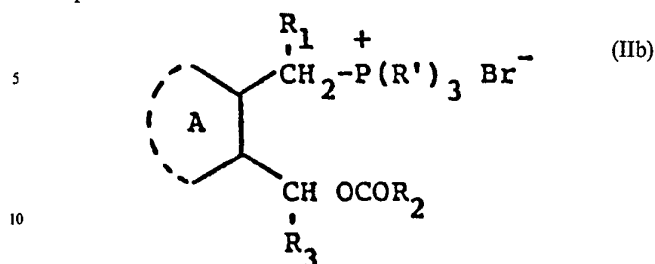


par le chlorure d'acide R₂-C(=O)-Cl ou l'anhydride

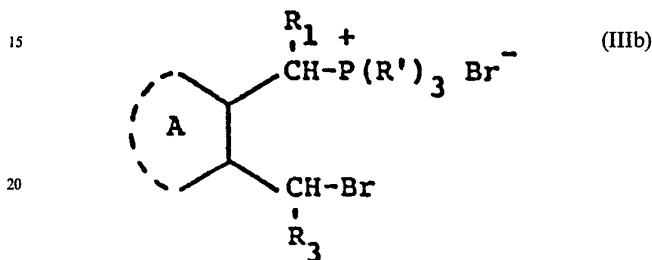
et bromation du composé obtenu de formule IVa:



20. Application du procédé selon la revendication 1 à un composé de formule IIb:

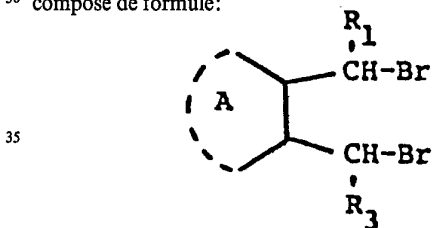


obtenu par réaction entre un composé de formule IIIb:



et un carboxylate de formule R₂-C(=O)-Alc, dans laquelle

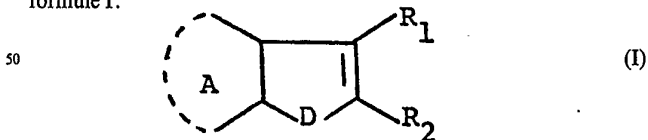
Alc représente un métal alcalin, le composé de formule IIIb étant préparé par traitement à l'aide d'une phosphine de formule P(R')₃, dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle du composé de formule:



dans le toluène.

La présente invention concerne la synthèse d'hétérocycles oxygénés.

Il s'agit d'un procédé de préparation d'hétérocycles oxygénés de formule I:



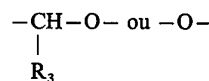
dans laquelle

55



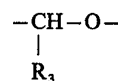
représente un cycle à caractère aromatique, D représente un radical

(IVa) 60

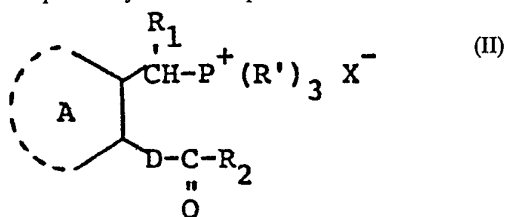


et, lorsque D représente un radical -O-, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, aryle, aralcoyle ou cycloalcoyle et, lorsque D représente

65



R_1 et R_3 représentent un radical organique, et R_2 représente l'hydrogène ou un radical organique, caractérisé en ce que l'on cyclise un composé de formule II:



dans laquelle R' représente un radical alcoyle inférieur, aryle ou aralcoyle, X^- est un anion, en présence d'une base en phase liquide.

Le procédé selon l'invention permet de préparer des hétérocycles oxygénés avec des rendements très supérieurs à ceux des procédés traditionnels.

La présente invention concerne un procédé de synthèse de dérivés de type benzofurannique, chromène et isochromène.

La présente invention a pour but de fournir un nouveau procédé permettant une synthèse générale de dérivés de type benzofurannique, chromène et isochromène beaucoup plus souple et plus rentable que les procédés existants.

Ce procédé plus particulièrement utilisable pour la synthèse des dérivés benzofuranniques présente une importance considérable, compte tenu du fait:

a) que les dérivés benzofuranniques sont des produits pharmacologiquement actifs extrêmement intéressants;

b) qu'il n'existe aucune synthèse générale des dérivés benzofuranniques;

c) que les synthèses existantes conduisent à des rendements faibles, et

d) que certains dérivés benzofuranniques sont actuellement inaccessibles par les synthèses connues.

Parmi les nombreux articles relatifs à l'activité physiologique des dérivés du benzofuranne, une mise au point récente (R. Royer, «Actualités de chimie thérapeutique», 3^e série 1975) révèle l'importance considérable des dérivés benzofuranniques dans des domaines tels que:

- champ cardiovasculaire: vasodilatateurs, spasmolytiques
- microbiologie: antibactériens
- parasitologie
- système nerveux: stimulants, tranquillisants
- système endocrinien
- herbicides
- phytohormones
- photosensibilisateurs.

Le dernier «Index Nominum» renferme 16 composés (médicaments et agents de pigmentation) possédant la structure benzofurannique.

Pour ce qui concerne les synthèses des dérivés benzofuranniques, deux mises au point, sur ce sujet, ont été récemment publiées, l'une très générale concernant l'ensemble des dérivés benzofuranniques (P. Cagnant et D. Cagnant, «Advances in Heterocyclic Chemistry», vol. 18, 1975, Academic Press, New York), l'autre limitée aux 2-alkyl et 2-arylbenzofurannes (A. Areschka et coll., «S.A. Labaz, Industries chimiques belges», 1972, 37, p. 89).

De ce dernier article, il ressort que:

— aucune des très nombreuses voies d'accès ne présente un caractère vraiment général,

— la préparation de certains composés de grande importance reste encore difficile; par exemple le 2-isopropylbenzofuranne n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'avec un rendement de 40%.

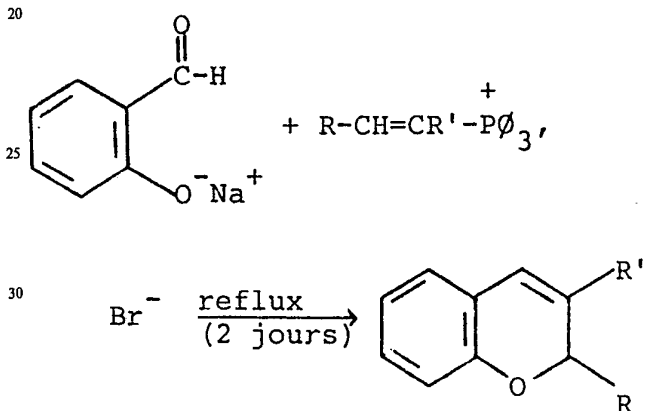
Pour ce qui concerne la synthèse de composés de type isochromène, la situation est encore plus difficile, car on ne connaît actuellement que trois procédés de synthèse: une synthèse par l'intermédiaire des isochromanones (C. Normant-Chefnay, «Bull. Soc. Chim. Fr.», 2, 1351, 1971), la synthèse par l'intermédiaire des iso-

4

coumarines (J.N. Chatterjea, «Ber.», 91, 2636, 1958), et la synthèse par l'intermédiaire du cyano-1-benzocyclobutène (R. Hug, H.J. Hansen, H. Schmid, «Helv. Chim. Acta», 55, 10, 1972). Les rendements de ces procédés dépassent rarement 10% et sont limités dans leur possibilité de synthèse.

Quant à la synthèse des chrom-3-ènes, il existe essentiellement trois procédés de préparation qui mettent en œuvre soit une transposition de Claisen d'éther propargylique, suivie d'une cyclisation (Zsindely et H. Schmid, «Helv. Chim. Acta», 51, 1510, 1968), soit des chroman-4-ones (F. Baranton, G. Fontaine et P. Maitte, «Bull. Soc. Chim. Fr.», 4203, 1968), soit des chromanes par déshydrogénation en présence de quinone (D. Walker et J.D. Hiebert, «Chem. Rev.», 67, 153, 1967).

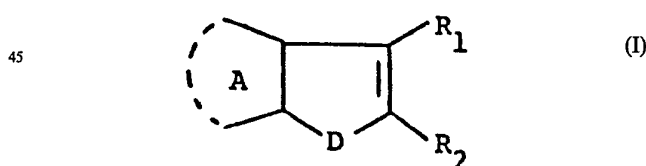
Il faut également mentionner une synthèse des chrom-3-ènes qui a en commun avec le procédé de l'invention le fait d'utiliser un sel de phosphonium. Il s'agit de la synthèse de Schweizer (E.E. Schweizer et coll., «J. Org. Chem.», 38, N° 8, 1583, 1973) qui met en œuvre la condensation, au sein du DMF ou du HMPT, du sel de sodium de l'aldéhyde salicylique avec des sels de vinylphosphonium



Cette voie d'accès présente cependant l'inconvénient d'utiliser des sels de vinylphosphonium qui, à l'exception de quelques-uns, sont d'accès difficile.

Aucune de ces synthèses n'est suffisamment souple pour permettre de préparer des chrom-3-ènes à volonté.

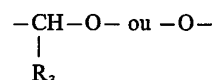
La présente invention concerne un procédé de préparation d'hétérocycles oxygénés de formule I:



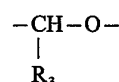
dans laquelle



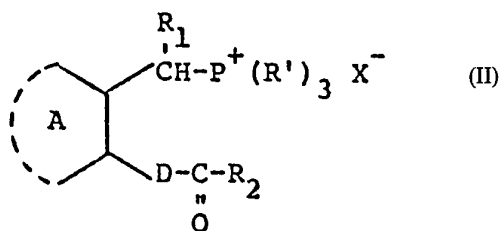
représente un cycle à caractère aromatique, D représente un radical



et, lorsque D représente un radical $-\text{O}-$, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, aryle, aralcoyle ou cycloalcoyle et, lorsque D représente



R_1 et R_3 représentent un radical organique, et R_2 représente l'hydrogène ou un radical organique, caractérisé en ce que l'on cyclise un composé de formule II:



dans laquelle R' représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, X⁻ représente un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, X⁻ est un anion, en présence d'une base en phase liquide.

Dans les formules précédentes, le cycle à caractère aromatique



sera en général le benzène, mais on peut envisager d'autres cycles aromatiques à 5 ou 6 chaînons et comportant un ou plusieurs hétéroatomes tels que le pyrrole, le furanne, le thiophène et les diazines telles que la pyrazine.

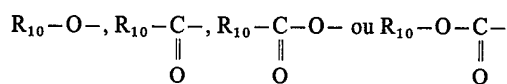
Le cycle à caractère aromatique pourra, en outre, être constitué par plusieurs cycles condensés, pourvu que le cycle accolé au cycle oxygéné dans la formule I soit un cycle à caractère aromatique, par exemple le naphthalène, la quinoxaline ou le chromène.

Le cycle à caractère aromatique peut être substitué, une ou plusieurs fois, de façon quelconque, en particulier par une fonction oxo, nitro ou hydroxy ou par un ou plusieurs halogènes ou par un radical organique.

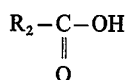
Les radicaux organiques qui peuvent être substituants de



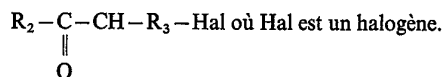
ou sont indiqués dans la signification de R₁ et R₃ sont en particulier le radical R₁₀ qui est un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, aryle, aralcoyle, aralcényle, aralcynyle ou cycloaliphatique, ou bien un radical



Le radical R₂ sera de préférence le radical R₁₀ ou R₁₀-O- et, en particulier, le radical d'un acide carboxylique de formule



ou d'une cétone halogénée de formule



Parmi les radicaux alcoyle, il faut citer en particulier les radicaux alcoyle inférieur, droits ou ramifiés, ayant de 1 à 8 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, i-propyle, butyle et n-octyl.

Parmi les radicaux alcényle, il faut citer en particulier les radicaux à une insaturation éthylénique ou à doubles liaisons conjuguées et pouvant avoir jusqu'à 20 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alcényle, il faut citer en particulier les radicaux à une insaturation éthylénique ou à doubles liaisons conjuguées et pouvant avoir jusqu'à 20 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alcynyle, il faut citer en particulier les radicaux ayant de 1 à 7 atomes de carbone tels que le radical acétylényle ou propargyle.

Les radicaux aryle sont de préférence le radical phényle, ou phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyle, alcoxy ou nitro; ou les radicaux hétéroaryle tels que furannyle ou pyridyle.

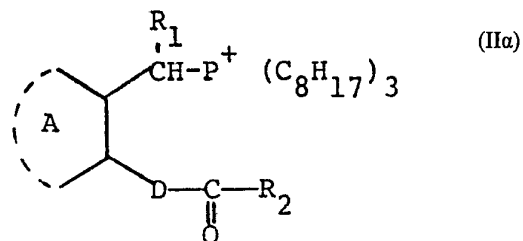
Les radicaux cycloaliphatiques sont en particulier les radicaux

cycloalcoyle, par exemple des radicaux en C₃ à C₇ tels que cyclopropyle ou cyclohexyle.

(II) Les autres radicaux mentionnés se déduisent des précédents sans difficulté; ainsi, les radicaux aralcoyle comportent de préférence dans la partie aryle les radicaux aryle mentionnés précédemment et dans la partie alcoylique les radicaux alcoyle mentionnés précédemment.

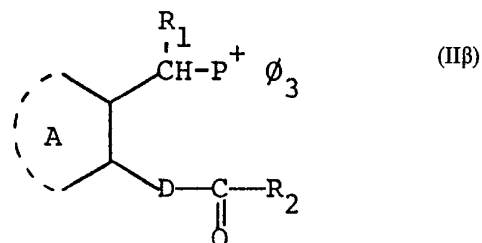
X⁻ est un anion, de préférence l'anion Br⁻.

Parmi les composés de formule II particulièrement intéressants, il faut citer les composés de formules:



15

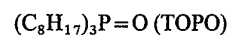
20 et



25

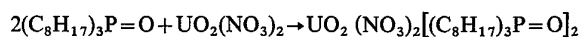
30

cela en particulier compte tenu du fait que la cyclisation du composé de formule II α conduit à la formation du composé de formule I, mais également à la formation de l'oxyde de trioctylphosphine de formule:



35

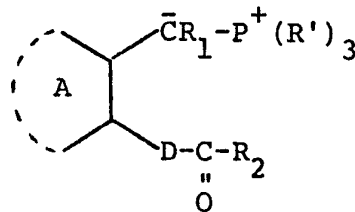
qui est un sous-produit valorisable, puisqu'il est utilisé dans l'extraction liquide-liquide de l'uranium des phosphates naturels, le nitrate d'uranyle formant un complexe avec le TOPO:



40

Le composé de formule II β est également intéressant, car il peut être préparé à partir de la triphénylphosphine qui est un produit bon marché.

La base utilisée dans la cyclisation selon la présente invention est une base suffisante pour déprotoner le carbone en α du groupement phosphonium pour former un phosphorane intermédiaire de formule:



50

55

Parmi les bases utilisables, il faut citer les alcoolates et les hydroxydes de métaux alcalins tels que le t-amylate de sodium ou t-butylate de potassium et la soude et la potasse.

Le milieu liquide utilisé peut constituer une phase homogène ou hétérogène.

Ainsi, lorsque l'on utilise le toluène, on travaille en phase hétérogène mais, avec des solvants chlorés, on travaille en phase homogène.

On peut également travailler en présence de deux phases liquides par un mécanisme de transfert de phase, par exemple un mélange eau/CH₂Cl₂.

Les liquides préférés pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention sont, principalement, les solvants aprotiques non polaires

tels que les solvants aromatiques: benzène, toluène; les hydrocarbures halogénés: chloroforme, dichloroéthane; les éthers: éther éthylique ou propylique ou tétrahydrofurane.

On peut également utiliser les solvants protiques polaires, en particulier l'eau ou les solvants aprotiques polaires tels que DMSO, HMPT, mais ceux-ci sont moins intéressants sur le plan industriel, compte tenu de leur prix.

Bien entendu, la phase liquide précédente, même lorsqu'elle est homogène, peut être constituée par un mélange des solvants précédents.

Il n'existe pas d'autres paramètres très critiques pour la réaction qui se déroule de préférence au reflux du mélange réactionnel et à pression ordinaire, sauf dans le cas du transfert de phase où la réaction se déroule à pression et température ambiantes.

Toutefois, lorsque le mécanisme réactionnel mis en jeu est du type transfert de phase, on pourra utiliser un catalyseur de transfert de phase tel qu'un sel d'ammonium quaternaire, par exemple Bu_4NI^- , $\text{Et}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCl}^-$ ou un sel de phosphonium.

On peut suivre facilement l'évolution de la réaction car le phosphorane intermédiaire formé est, en général, coloré. Ainsi, en ajoutant goutte à goutte la base au liquide contenant le sel de phosphonium, on voit apparaître puis disparaître la coloration du phosphorane.

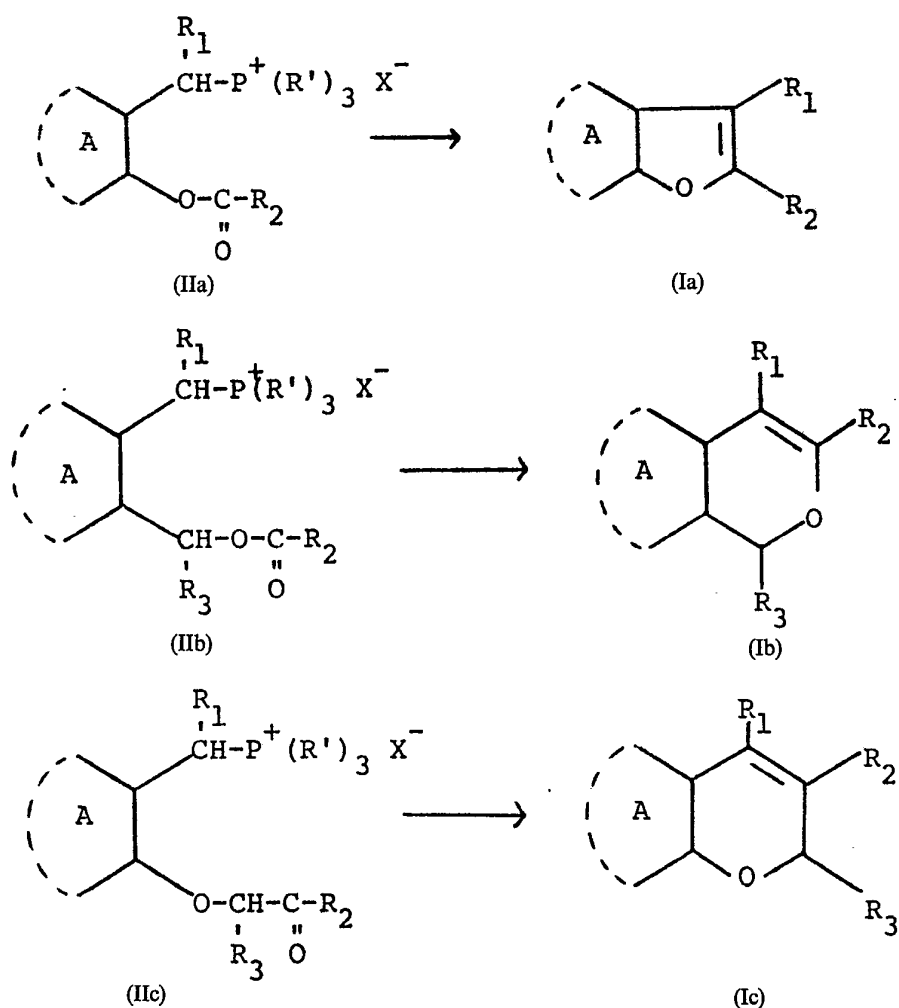
La cyclisation conduit essentiellement au produit désiré et à l'oxyde de phosphine qui, compte tenu de leur très grande différence de solubilité, sont séparés sans difficulté.

Ainsi, on peut extraire le composé I par l'éther de pétrole ou le pentane dans lequel $(\text{R}')_3\text{PO}$ est insoluble, ou bien on peut extraire $(\text{R}')_3\text{PO}$ par l'éthanol dans lequel il est bien soluble.

Bien entendu, on peut envisager d'autres types de séparation connus dans le domaine de la chimie lorsque cela est nécessaire.

Ainsi, lorsque l'on utilise un dérivé de trioctylphosphonium, on obtient l'oxyde de trioctylphosphine (TOPO) qui peut être séparé par distillation du mélange réactionnel, lavage à l'eau et filtration du résidu de distillation.

Dans le mode de mise en œuvre du procédé selon la présente invention, on prépare à partir de:

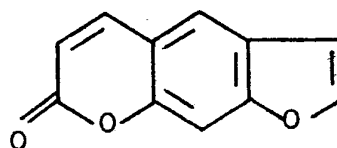


c'est-à-dire des dérivés de type benzofuranne (Ia), de type isochromène (Ib) ou de type chrom-3-ène (Ic) lorsque



représente le benzène.

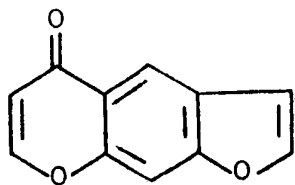
Bien entendu, il s'agit là des squelettes de base principaux qui peuvent être synthétisés par le procédé selon la présente invention, mais il est possible de les inclure dans des systèmes cycliques plus complexes, par exemple des composés de type furo(2,3-g)coumarines de structure:



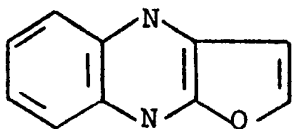
60

65

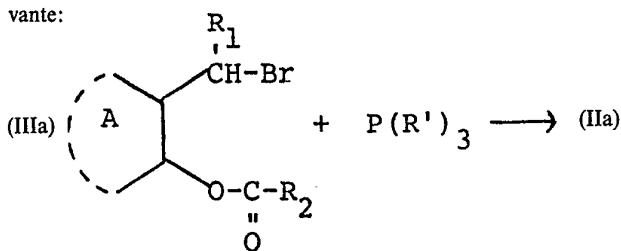
tels que le psoralène, le méthoxsalène ou le trioxsalène, qui sont des photosensibilisateurs, ou des composés de type furochromone de structure:



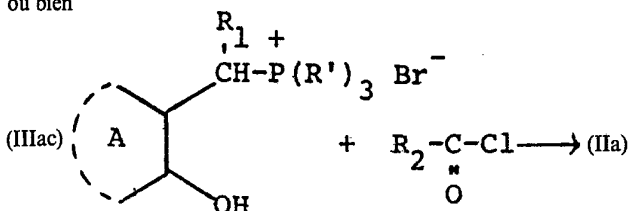
tels que la khellinone, qui sont des vasodilatateurs, ou des dérivés de type furonaphthazine de structure:



Le sel de phosphonium de formule IIa utilisable dans la mise en œuvre du procédé selon la présente invention peut être préparé de façon simple et avec de très bons rendements par la réaction suivante:



ou bien



Le choix de la réaction dépend essentiellement de la nature du substituant R_2 . En effet, la préparation du composé IIIa implique, en général, une bromation; or celle-ci ne peut être effectuée si R_2 est sensible à la bromation, en particulier s'il contient une liaison à caractère éthylénique. On fixera donc ce substituant à la fin de la séquence réactionnelle à partir de IIIac.

La réaction du dérivé bromé IIIa avec la phosphine est pratiquement quantitative par mise en présence des deux réactifs en quantité équimolaire à chaud ou à température ambiante dans un solvant tel que le toluène ou sans solvant. La réaction dure quelques heures, mais peut se dérouler à la température ambiante et nécessite alors quelques jours. Le sel de phosphonium cristallise sous forme de fins cristaux sans amorçage.

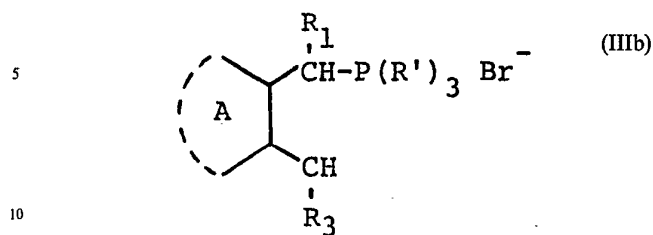
Comme phosphine $\text{P}(\text{R}')_3$, on utilise de préférence la triphénylphosphine, car elle est aisément disponible et facile d'emploi alors que les autres phosphines, notamment les trioctylphosphines, sont très chères et très toxiques.

Il faut toutefois faire une place à part à la trioctylphosphine (TOP), car l'utilisation de cette phosphine conduit à des composés de formule IIa et, par cyclisation, on obtient l'oxyde de trioctylphosphine (TOPO) qui, comme cela a été dit précédemment, est un composé très intéressant dans l'extraction de l'uranium. L'obtention de ce sous-produit valorisable permet de diminuer très notablement le coût du procédé de synthèse des composés de formule I.

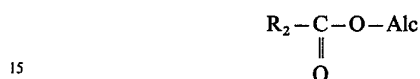
En outre, l'utilisation de TOP permet de travailler dans des solutions organiques plus concentrées que la triphénylphosphine, ce qui permet d'envisager de diminuer la taille des réacteurs ou d'augmenter leur productivité.

L'estérification du composé hydroxyle IIIac est effectuée de préférence à l'aide du chlorure d'acide ou de l'anhydride dans un solvant tel que le chloroforme en présence d'un agent de fixation du chlorure d'hydrogène tel que la pyridine.

Le sel de phosphonium IIb peut être préparé par carboalcoxylation du dérivé bromé de formule:



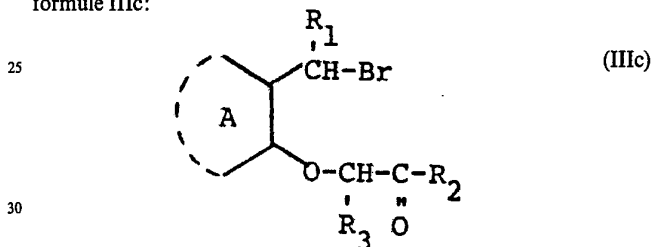
par un carboxylate de formule:



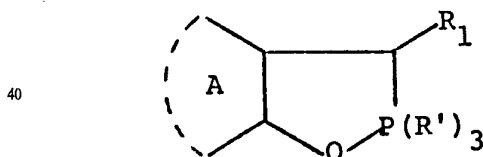
où Alc représente un métal alcalin.

La réaction est conduite, par exemple, au reflux d'une solution hydroacétonique du carboxylate de sodium correspondant et du composé IIIb.

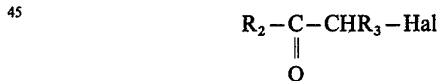
Le sel de phosphonium de formule IIc peut être obtenu, comme le composé IIa, par action de la phosphine sur le dérivé bromé de formule IIIc:



mais, bien que cette méthode soit utilisable, compte tenu du risque d'une réaction secondaire de bromation de la chaîne carbonylee lors de l'action du brome, lorsqu'on prépare le composé IIIc, il est préférable de passer par l'intermédiaire de l'oxaphospholène de formule:



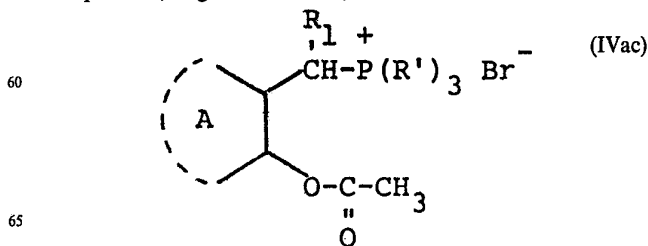
sur lequel on fait réagir une cétone halogénée de formule:



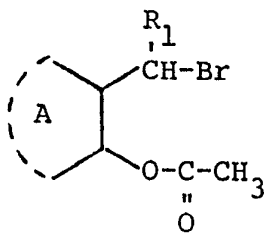
en quantité équimolaire en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane, le benzène, le toluène, l'éther éthylique.

L'oxaphospholène est préparé *in situ* sans isolement à partir du composé de formule IIIac par action d'une base telle que t-AmONa, t-BuOK, NaH, NaNH₂ dans un solvant tel que le benzène, le toluène, l'éther éthylique ou CH₂Cl₂. On utilise de préférence le même solvant que dans la préparation de IIIc.

Le composé de formule IIIac est préparé par hydrolyse de l'ester correspondant, en général l'acétate, de formule IVac:

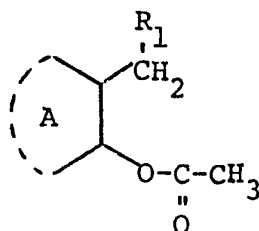


lui-même obtenu par action de la phosphine sur le dérivé bromé de formule Vac:



dans des conditions semblables à celles de la réaction de IIIa → IIa.

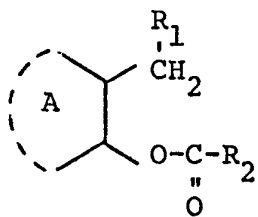
Le composé de formule Vac est préparé par bromation du composé de formule VIac:



par action d'un excès de brome sur l'ester sous irradiation U.V. dans un solvant tel que CCl₄ ou le benzène.

Le composé de formule VIac est préparé par estérification de l'alcool correspondant de façon connue.

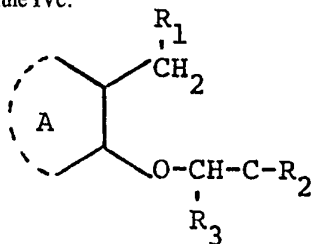
Le composé de formule IIIa est obtenu par bromation du composé de formule IVa:



dans les mêmes conditions que décrites pour le composé VIac.

Ce composé IVa est préparé par estérification de l'alcool correspondant de façon connue.

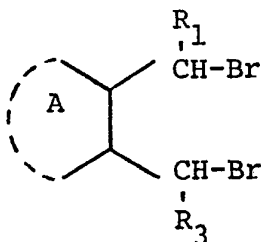
Le composé de formule IIIc est préparé par bromation du composé de formule IVc:



comme dans la préparation du composé de formule Vac.

Ce composé IVc est préparé par étherification de l'alcool correspondant.

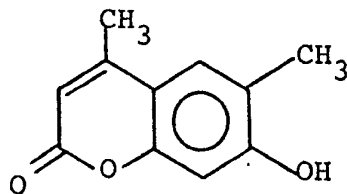
Le composé de formule IIIb est préparé à partir du dérivé dibromé correspondant de formule:



par action de la phosphine comme décrit précédemment. L'utilisation d'un solvant peu polaire comme le toluène, dans lequel les sels de phosphonium sont généralement insolubles, permet d'éviter une double quaternisation.

(Vac)

5



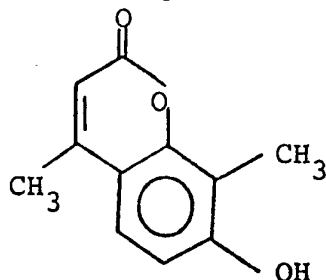
10

utile dans la synthèse des furo[2,3-g]coumarines peuvent être obtenus par une condensation de Pechmann, par exemple par action d'acétylacétate d'éthyle sur le 2,3-dihydroxytoluène en présence d'un

15

catalyseur de Friedel et Crafts.

De même, par action de l'acétylacétate d'éthyle sur le 2,6-dihydroxytoluène, on obtient un composé de formule:



20

25

(IVa)

qui donne accès aux dérivés de l'angélicine.

30

On donne, ci-après, deux schémas de préparation généraux des dérivés selon l'invention, dans lesquels



35

est le cycle benzénique, R₁ = R₃ = H et R' = Ø.

La présente invention permet de préparer des principes actifs utiles notamment dans l'industrie pharmaceutique, tels que le 2-(p-nitrophényl)benzofuranne qui est un antibactérien (P.K. Smarma, K. Mehta, O.P. Gupta, M.M. Mahavar et S.K. Mukerjii, «J. Pharm. Sci.», 1967, 56, 1007), les ptérofurannes et ses dérivés qui sont des antihémolytiques ou des principes actifs dans la phytochimie comme l'euparine et ses dérivés qui sont des insecticides, en plus des composés déjà mentionnés tels que les psoralènes et les furochromones.

45

Les composés obtenus selon la présente invention peuvent également servir d'intermédiaire dans les synthèses connues de composés tels que la benzarone, la benzbromarone, la benziodarone à partir du 2-éthylbenzofuranne, de l'amiodarone à partir du 2-butylbenzofuranne ou de l'incarone à partir du 2-isopropylbenzofuranne.

50

La présente invention concerne également les produits obtenus par la mise en œuvre des procédés décrits.

(Voir pages suivantes)

55

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la mise en œuvre du procédé selon la présente invention.

Exemple 1:

60

Préparation du 2-éthylbenzofuranne

A) Estérification de l'o-crésol

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant 2 mol d'o-crésol, on ajoute en 15 min 2,2 mol de chlorure de propionyle. On chauffe le mélange obtenu à 110°C pendant environ 2 h jusqu'à ce que cesse le dégagement d'acide chlorhydrique. Le propionate d'o-crésol obtenu est distillé sous vide: E₁₅ = 114°C; rendement 98%.

65

Schéma I

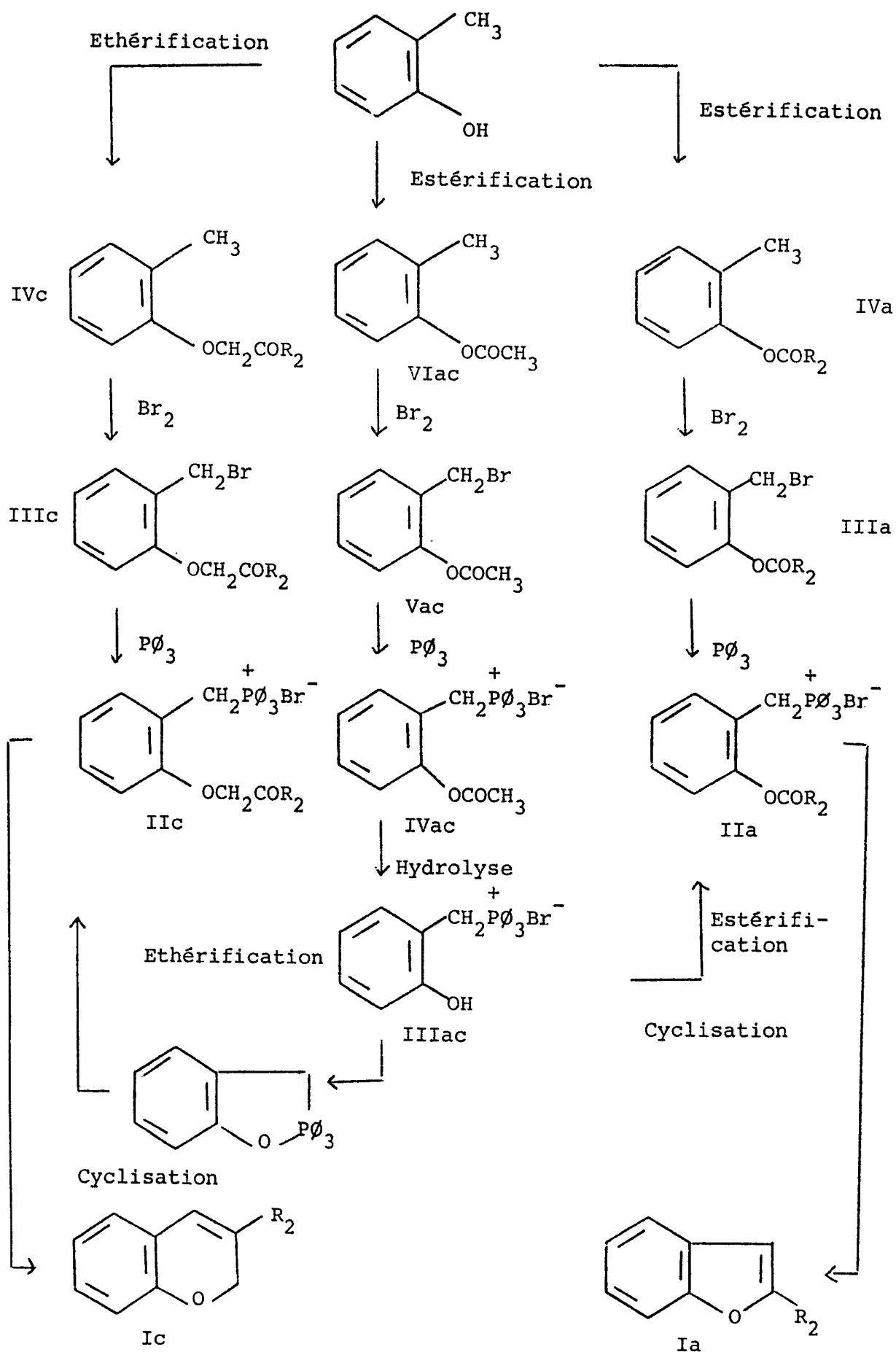
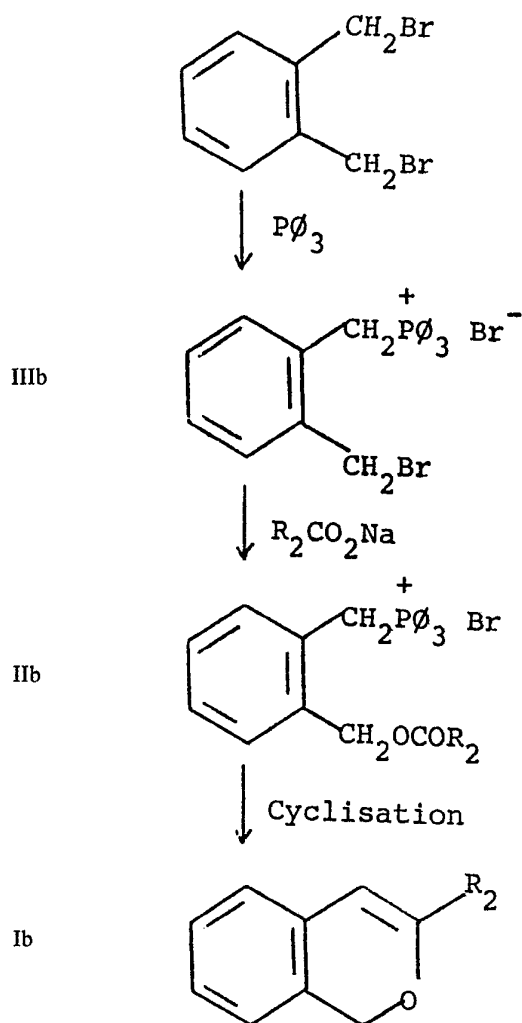


Schéma II

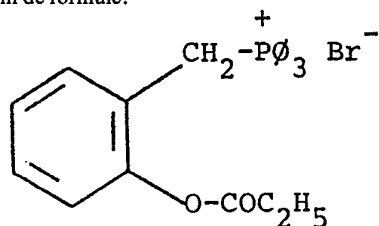


B) Bromation du propionate d'o-crésol

A une solution de 0,1 mol de propionate d'o-crésol dans 150 cm³ de CCl₄, on ajoute sous irradiation U.V., par petites fractions et au fur et à mesure de la décoloration, 0,22 mol de brome dans 30 cm³ de CCl₄, on élimine le solvant et on distille le résidu sous pression réduite. On obtient le 1-propionoxy-2-bromométhylbenzène: E_{0,8} = 99°C; rendement 65%.

C) Quaternisation du bromure obtenu

On porte à reflux pendant 3 h une solution de 0,2 mol de 1-propionoxy-2-bromométhylbenzène et de 0,2 mol de triphénylphosphine dans 200 cm³ de toluène sec. Après filtration sur verre fritté, le sel de phosphonium obtenu est séché sous vide. Le sel de phosphonium de formule:



est obtenu avec un rendement de 95%.

D) Cyclisation

A une suspension bien agitée de 0,05 mol du sel de phosphonium précédent dans 150 cm³ de toluène à reflux, on ajoute goutte à

goutte en 15 min environ, et sous une atmosphère d'azote, 0,055 mol d'une solution de t-amylate de sodium environ N dans le toluène.

Après filtration du bromure de sodium sur filtre plissé, la solution toluénique est évaporée et le résidu est extrait avec 200 cm³ de pentane.

Après une nuit au réfrigérateur afin de précipiter les dernières traces de O₃PO, on isole l'éthylbenzofuranne par évaporation du pentane. Rendement 95%.

Exemple 2:

Préparation du 2-butylbenzofuranne

En opérant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant dans l'étape A le chlorure de propionyle par le chlorure de l'acide valérique, on obtient le valérate d'o-crésol:

E₁ = 105°C; rendement 94%.

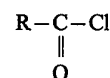
Le bromure de l'étape B est obtenu avec un rendement de 68%; E_{0,8} = 132°C.

Le sel de phosphonium de l'étape C est obtenu avec un rendement de 92%.

On obtient dans l'étape D le 2-butylbenzofuranne avec un rendement de 94%.

Exemples 3 à 7:

En opérant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant dans l'étape A le chlorure de propionyle par le composé de formule:

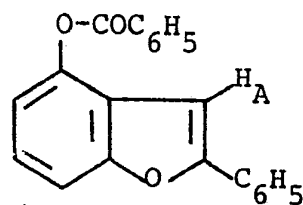


on prépare les composés du tableau I:

(Tableau en tête de la page suivante)

Exemple 8:

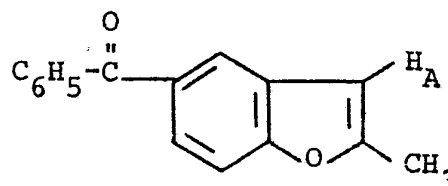
En opérant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant dans l'étape A les 2,2 mol de chlorure de propionyle par 4,2 mol de chlorure de benzoyle et l'o-crésol par le 2,6-dihydroxytoluène, on obtient le 2-phényl-4-benzoyloxybenzofuranne de formule:



RMN (CDCl₃) δ_{HA} = 6,96 ppm

Exemple 9:

En opérant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant dans l'étape A le chlorure de propionyle par le chlorure d'acétyle et l'o-crésol par la 3-méthyl-4-hydroxybenzophénone, on obtient le 2-méthyl-5-benzoyloxybenzofuranne de formule:



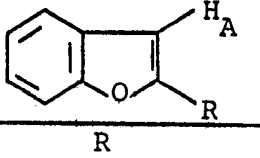
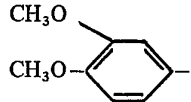
RMN (CDCl₃) δ_{HA} = 6,40 et δ_{CH₃} = 2,4

Exemple 10:

En opérant comme dans l'exemple 9, mais en remplaçant dans l'étape A la 3-méthyl-4-hydroxybenzophénone par le phlorol, on obtient le 2,3-diméthylbenzofuranne:

RMN (CCl₄) δ_{CH₃} = 2,0 et 2,2

Tableau I

Exemple N°		Spectre RMN (δ en ppm/au TMS)		
		Solvant	H _A (δ)	Autres signaux (δ)
1	C ₂ H ₅	CDCl ₃	6,31	CH ₂ à 2,78, CH ₃ à 1,30
2	C ₄ H ₉	CDCl ₃	6,40	CH ₂ en α du cycle à 2,75
3	CH ₃	CCl ₄	6,41	CH ₃ à 2,45
4	C ₆ H ₅	CCl ₄	7,00	
5	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ ⁻	C ₆ D ₆	6,60	
6	p-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CDCl ₃	6,95	CH ₃ à 3,86
7		CDCl ₃	6,87	CH ₃ à 3,9 et 4,0

Les exemples précédents permettent de préparer directement le composé désiré mais, dans certains cas, notamment lorsque le chlorure d'acide utilisé présente une double liaison, la bromation de l'étape B conduirait à une bromation sur la double liaison, on doit avoir recours à un procédé un peu plus long, dans lequel la bromation est conduite avant l'acylation. Les exemples suivants illustrent ce type de procédé.

Exemple 11:

Préparation du 2-butylbenzofuranne

A) Estérification de l'o-crésol

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et contenant 2 mol d'o-crésol, on ajoute en 15 min 2,4 mol de chlorure d'acétyle. On maintient le bain à 110°C jusqu'à la fin du dégagement d'acide chlorhydrique, c'est-à-dire environ 3 h, puis on distille l'acétate d'o-crésol obtenu sous vide:

$E_{20} = 106^\circ\text{C}$; rendement 95%.

Il faut remarquer que la réaction est exothermique et que sa durée est sans doute inférieure à celle indiquée ci-dessus. Toutefois, il est indispensable d'assurer la transformation totale du crésol, car sa présence serait gênante dans la réaction de bromation.

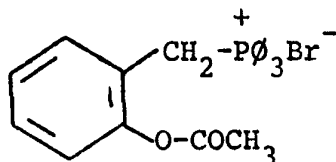
B) Bromation de l'acétate d'o-crésol

A une solution de 0,2 mol d'acétate d'o-crésol (30 g) dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous irradiation U.V., par petites fractions et au fur et à mesure de la décoloration, 0,22 mol de brome (35,2 g) dans 20 cm³ de dichlorométhane. On élimine le solvant et on distille le 2-bromométhyl-1-acétyloxybenzène sous pression réduite:

$E_2 = 103$ à 105°C ; rendement 77%.

C) Préparation du sel de phosphonium

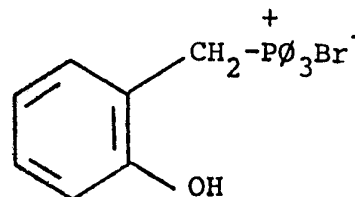
On porte à reflux pendant 3 h une solution de 45,8 g du dérivé bromé obtenu précédemment (0,2 mol) et de 52,4 g de triphénylphosphine (0,2 mol) dans 200 cm³ de toluène sec. Après filtration sur verre fritté, le sel de phosphonium est séché à l'étuve à 103°C pendant 5 h. On obtient avec un rendement de 85% le composé de formule:



qui présente une température de fusion de 223 à 225°C.

D) Hydrolyse du sel de phosphonium obtenu

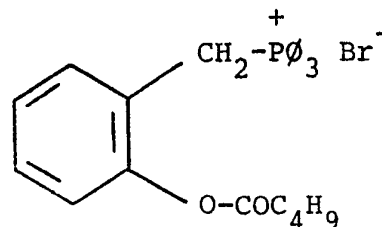
On porte à reflux pendant 30 min une suspension de 50 g de sel de phosphonium obtenu dans l'étape C dans 500 cm³ d'acide chlorhydrique 5N. Après addition de 250 cm³ d'eau et de 100 cm³ de CHCl₃, on décante la solution chloroformique et on extrait la solution aqueuse avec 100 cm³ de chloroforme. Le sel de phosphonium de formule:



est obtenu anhydre et exempt de chloroforme par distillation azeotropique de la solution chloroformique après traitement sur sulfate de sodium et par séchage à une température de 150°C pendant 1 h.

E) Estérification du sel de phosphonium

A une solution de 0,06 mol de sel de phosphonium obtenu précédemment (24,24 g) dans 50 cm³ de chloroforme, on ajoute en une fois 0,09 mol de chlorure de l'acide valérique et 0,12 mol de pyridine. Après 2 h de reflux, on dilue avec 100 cm³ de chloroforme, on lave avec 40 cm³ d'eau et on sèche sur sulfate de sodium. Par distillation azeotropique au chloroforme, puis évaporation du chloroforme à l'évaporateur rotatif, on obtient le sel de phosphonium de formule:



semblable au produit de l'exemple 2C, qui cristallise par addition de 100 cm³ d'éther; ce sel est séché sous vide à 110°C pendant 3 h.

F) Cyclisation du sel de phosphonium

A une suspension bien agitée de 0,05 mol de sel obtenu précédemment, dans 150 cm³ de toluène au reflux, on ajoute goutte à goutte en 15 min environ, et sous atmosphère d'azote, 0,055 mol d'une solution de t-amylate de sodium normal dans le toluène.

Après filtration du sel de sodium sur filtre plissé, la solution toluénique est évaporée et le résidu est extrait avec 200 cm³ de pentane. Après une nuit au réfrigérateur afin de précipiter les dernières traces de O_3PO , on isole le 2-butylbenzofuranne par évaporation du pentane.

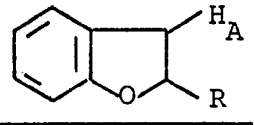
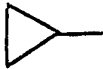

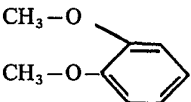
Exemples 12 à 22:

En opérant comme décrit à l'exemple 11, mais en remplaçant dans l'étape E le chlorure de l'acide valérique par le chlorure de formule:



on prépare les composés suivants du tableau II:

Tableau II

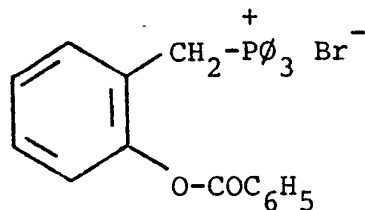
Exemple N°	 R	Spectre RMN (δ en ppm/au TMS)		
		Solvant	H _A (δ)	Autres signaux (δ)
12	C ₂ H ₅	CDCl ₃	6,31	CH ₂ à 2,78, CH ₃ à 1,30
13	(CH ₃) ₂ -CH	CDCl ₃	6,40	CH isopropyl à 3,05, CH ₃ à 1,32
14		CDCl ₃	6,38	CH cyclopropanique à 1,93
15	C ₄ H ₉ ⁻	CDCl ₃	6,40	CH ₂ en α du cycle à 2,75
16	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ ⁻	CDCl ₃	6,28	Protons éthyléniques à 5,33
17		CDCl ₃	6,96	
18	C ₆ H ₅	CCl ₄	7,00	
19	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ ⁻	C ₆ D ₆	6,60	
20	p-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CDCl ₃	6,95	CH ₃ à 3,86
21	C ₆ H ₅ -OH=CH ⁻	CDCl ₃	6,73	Un des 2 protons éthyléniques visible à 7,03, J=16,5 Hz
22	 CH ₃ -O CH ₃ -O	CDCl ₃	6,87	CH ₃ à 3,9 et 4,0

L'exemple suivant est destiné à illustrer la préparation des composés selon l'invention par un mécanisme du type transfert de phase.

Exemple 23:

Préparation de 2-phénylbenzofuranne

Une solution de 0,02 mol de sel de phosphonium de formule:



(préparé par le procédé de l'exemple 4 ou de l'exemple 18) dans 10 cm³ de CH₂Cl₂ est agitée pendant 1 h en présence de 10 cm³ de soude à 40%.

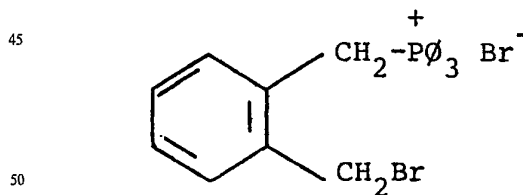
Après évaporation de la phase organique, le résidu est traité par 40 cm³ de toluène pour éliminer le sel de phosphonium restant. Après filtration et évaporation du toluène, le résidu est traité par 30 cm³ de pentane. Puis on évapore le pentane pour isoler le 2-phénylbenzofuranne avec un rendement de l'ordre de 25%.

Exemple 24:

Préparation de l'isochrom-3-ène

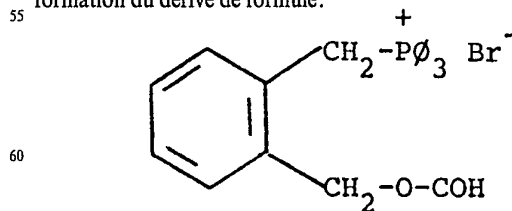
On chauffe au reflux pendant 2 h dans le toluène une solution de

1 mol de triphénylphosphine et de 1 mol d' α,α' -dibromoxylyène. On obtient un sel de phosphonium de formule:



avec un rendement de 98%.

Ce sel de phosphonium, après quelques heures au reflux dans une solution hydroacétonique de formiate de sodium, conduit à la formation du dérivé de formule:



avec un rendement presque quantitatif.

Ce composé, traité par une solution de t-amylate de sodium comme dans l'exemple 1, conduit à la formation de l'isochrom-3-ène. Ce composé est isolé, comme dans l'exemple 1, par filtration du bromure de sodium et évaporation du toluène, puis séparation du triphénylphosphine par un traitement au pentane.

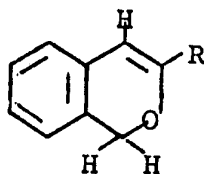
Ce composé présente les caractéristiques résumées au tableau III.

Exemples 25 et 26:

En utilisant dans l'exemple 24, à la place du formiate de sodium,

l'acétate de sodium, on obtient le 2-méthylisochrom-3-ène qui présente les caractéristiques données au tableau III, et en utilisant le benzoate de sodium, on obtient le 2-phénylisochrom-3-ène qui présente les caractéristiques données au tableau III.

Tableau III



Exemple N°	R	Rendement (%)		E (°C/mmHg)	Spectre RMN ^c		
		a	b		CH ₂	H	R
24	H	46	42	83-84/8	5,11	5,86 ^d	6,64 ^d
25	-CH ₃	15	13	57-58/1	5,09	5,65	1,95
26	-Ø	22,5	19	F (alc) = 120-121 Litt.: 124-125	5,28	6,55	—

^a A partir des sels de phosphonium, en produit pur (après distillation ou recristallisation).

^b A partir de l' α,α' -dibromoxylène.

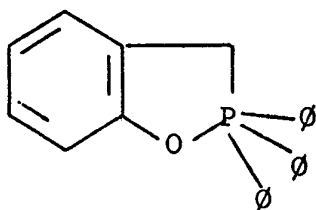
^c δ par rapport au TMS dans CDCl₃.

^d J = 6 Hz.

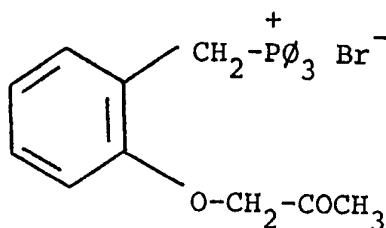
Exemple 27:

Préparation du chrom-3-ène

On traite 1 mol du sel de phosphonium obtenu à l'étape D de l'exemple 11 par une quantité équimolaire de t-amylate de sodium dans le dichlorométhane; on obtient ainsi l'oxaphospholène de formule:



qui n'est pas isolé. Sur le mélange réactionnel, on fait réagir en quantité équimolaire la bromométhylméthylcétone; après 30 min au reflux, on obtient le sel de formule:



avec un rendement voisin de 75%.

La cyclisation est effectuée en ajoutant goutte à goutte une solution de t-amylate de sodium dans le toluène au sel de phosphonium précédent en suspension dans le même solvant chauffé à reflux. Après chaque addition, la coloration jaune du phosphorane apparaît, puis disparaît presque immédiatement. Après filtration du bromure de sodium, le toluène est évaporé et on sépare le 3-méthylchrom-3-ène de l'oxyde de triphénylphosphine par un traitement au pentane.

On obtient ainsi un produit qui présente les caractéristiques données au tableau IV.

Exemples 28 et 29:

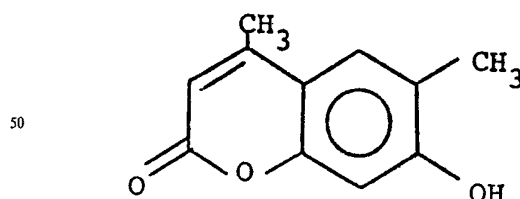
En opérant comme dans l'exemple 27, mais en remplaçant la bromométhylméthylcétone par la benzylbromométhylcétone, on obtient le 3-phénylchrom-3-ène qui présente les caractéristiques 35 données au tableau IV et, en utilisant la p-nitrophénylbromométhylcétone, le 3-(p-nitrophényl)chrom-3-ène qui présente les caractéristiques données au tableau IV.

(Tableau en tête de la page suivante)

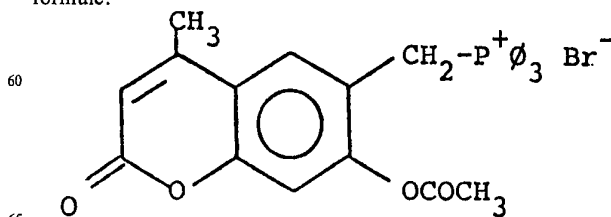
Exemple 30:

Préparation du 2,5-diméthylpsoralène

On effectue une condensation de Pechmann par action d'une quantité équimolaire de 2,4 dihydroxytoluène avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts AlCl₃. On 45 obtient le composé de formule:



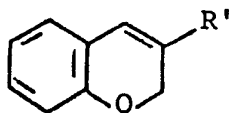
En opérant comme dans l'exemple 1, en utilisant le composé précédent à la place de l'o-crésol et le chlorure d'acétyl à la place du chlorure de propionyle, on obtient le sel de phosphonium de formule:



avec un rendement de 70%

RMN (CDCl₃): CH₂, 5,65 ppm (J_{P-H} = 15 Hz),
H (coumarine) à 6,25 ppm.

Tableau IV



Exemple N°	R'	Rendement (%) ^a	E (°C/mm)	Spectre RMN ^b		
				CH ₂	H	R'
27	-CH ₃	48	100-101/3,5 ^d	4,71	6,23	1,80
28	-Ø	65	F (alc) = 87	5,23 ^e	c	—
29		80	F (alc) = 142	5,24 ^e	c	—

^a Par rapport au sel de phosphonium pur.

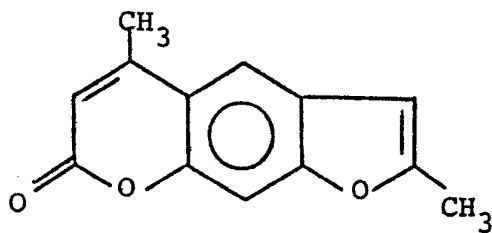
^b Dans CDCl₃, réf. TMS.

^c Signal masqué par le massif aromatique.

^d Litt. E₂ = 64-65°C.

^e J = 1,5 Hz.

Par cyclisation comme dans l'exemple 1, on obtient le 2,5-diméthylpsoralène de formule:



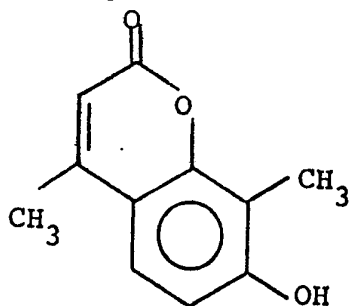
avec un rendement de 70%

RMN (CDCl₃) méthyls furannique et pyronique confondus et centrés à 2,48 ppm, H éthyléniques à 6,35 et 6,58 ppm.

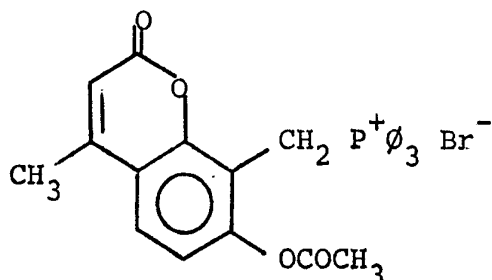
Exemple 31:

Préparation de la 4,7 diméthylfuro[2,3-h]coumarine

En opérant comme dans l'exemple 30 à partir du 2,6-dihydroxy-toluène, on obtient le composé de formule:

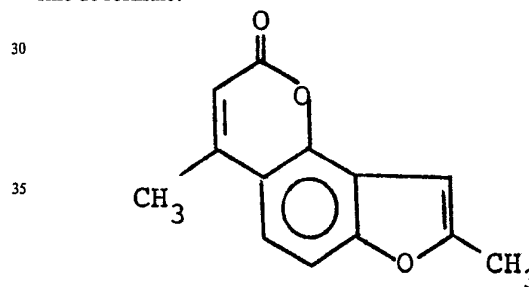


avec un rendement de 85%, puis le sel de phosphonium de formule:



avec un rendement de 60%

25 RMN (CDCl₃): méthyl à 2,33 et 2,41 ppm
CH₂-P 5,38 ppm (J_{P-H} = 14 Hz), H pyronique 6,08 ppm.
Ce composé cyclisé conduit à la 4,7 diméthylfuro[2,3-h]coumarine de formule:

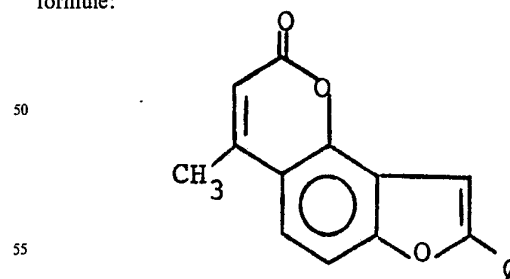


40 avec un rendement de 65%.

Exemple 32:

Préparation de 7-méthyl-2-phénylfuro[2,3-h]coumarine

En opérant comme dans l'exemple 31, en utilisant le chlorure de benzoyle au lieu du chlorure d'acétyle, on obtient le composé de formule:



RMN (CDCl₃) méthyl pyronique à 2,46 ppm

H pyronique: 6,33 ppm et H furannique à 7,40 ppm.

60 L'exemple 30 donne accès aux dérivés du psoralène et les exemples 31 et 32 aux dérivés de l'angélicine.

Exemple 33:

On prépare le 1-pentanoyloxy-2-bromométhylbenzène comme décrit dans l'exemple 2.

Puis, à une solution de 0,1 M (37 g) de TOP dans 30 cm³ de toluène, on ajoute 0,1 m (27,1 g) d'ester bromé. Après 30 min à 100-110°, la quaternisation est totale.

Au mélange liquide obtenu, on ajoute alors, goutte à goutte 0,1 M de t-amylate de sodium (environ 30 cm³ d'une solution toluénique 3 à 3,5N) pendant 15 à 10 min; la réaction de cyclisation est instantanée.

Le mélange obtenu, constitué de t-AmOH, toluène, butyl-2 benzofuranne, oxyde de trioctylphosphine (TOPO) et NaBr, est distillé sous pression atmosphérique (obtention d'un mélange t-AmOH/

toluène puis de toluène pur), puis sous pression réduite (environ 1 mm de mercure). On récupère à ce stade le butyl-2 benzofuranne (de pureté supérieure à 95%) avec un rendement d'environ 85%.

Le résidu TOPO + NaBr est traité par 200 cm³ d'eau, puis filtré à température ordinaire. Rendement en TOPO: 108% (ce rendement supérieur à la théorie est dû au fait que le TOPO présente une pureté de 92 à 93%).