



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 648 821 A5

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 69/74
 C 07 C 61/04
 C 07 C 121/46

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 2098/81

⑳ Date de dépôt: 27.03.1981

㉔ Priorité(s): 28.03.1980 FR 80 06979

㉔ Brevet délivré le: 15.04.1985

㉔ Fascicule du brevet
 publié le: 15.04.1985

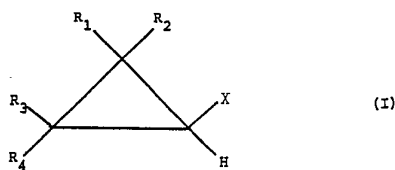
㉔ Titulaire(s):
 ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

㉔ Inventeur(s):
 Martel, Jacques, Bondy (FR)
 Tessier, Jean, Vincennes (FR)
 Demoute, Jean-Pierre, Montreuil-sous-Bois (FR)

㉔ Mandataire:
 A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
 Patentanwälte, Basel

⑤④ Procédés de préparation de dérivés cyclopropaniques tétra-substitués.

⑤⑦ On prépare des dérivés:



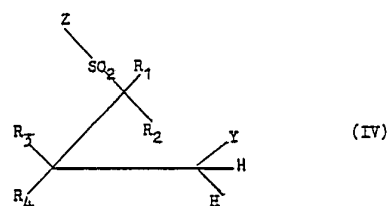
où X est CN ou COOR' (R' = H ou alcoyle de 1 à 6 carbones), R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un alcoyle (1 à 4 carbones) ou R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ forment avec le carbone auquel ils sont liés un homocycle carboné (3 à 6 carbones), à partir d'une sulfone:



où Z est un reste aromatique, et d'un composé éthylénique:



où Y est CN ou COOR (R = alcoyle 1 à 6 carbones), puis traitement du composé intermédiaire:

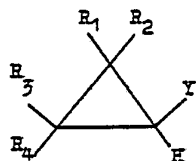


par une base forte, à basse température, dans un solvant polaire. Pour obtenir les acides (X = COOR' et R' = H), on hydrolyse le nitrile ou l'ester obtenu (X = CN ou COOR' et R' = alcoyle en C₁-C₆).

Les dérivés I servent à préparer des esters insecticides actifs.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des dérivés cyclopropaniques tétrasubstitués de formule générale:

(I_A)

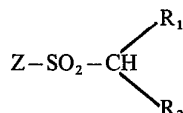
dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CN}$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$

R représentant un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

— soit R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

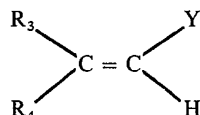
— soit R_1 et R_2 ou R_3 et R_4 représentent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone, les deux substituants qui ne forment pas un cycle conservant la valeur précitée,

— soit R_1 et R_2 , d'une part, et R_3 et R_4 , d'autre part, représentent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on met en réaction à basse température une sulfone de formule:



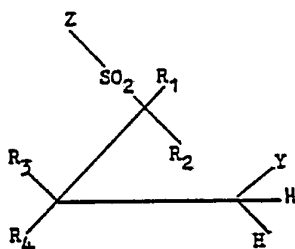
(III)

formule dans laquelle Z représente un reste aromatique et R_1 et R_2 conservent les significations précitées, avec une base forte au sein d'un solvant polaire, on fait réagir, à basse température, ce milieu réactionnel avec un composé de formule:



(II) 40

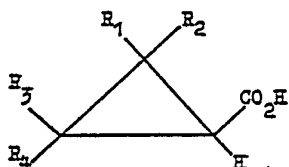
dans laquelle Y, R_3 et R_4 ont les significations précitées, pour obtenir le composé de formule:



(IV)

formé intermédiairement, on place ledit composé (IV) en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant polaire et on obtient, après réchauffage du mélange réactionnel, le composé de formule (I_A).

2. Procédé de préparation des dérivés cyclopropaniques tétrasubstitués de formule générale:

(I_B)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent les significations précitées, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 1 un composé de formule (I_A) et hydrolyse ledit composé en présence d'un agent basique.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on n'effectue pas l'isolement du composé (IV) formé intermédiairement.

4. Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise des composés de formule (II) et (III) dans lesquels les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont des radicaux méthyles.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la basse température à laquelle on met en réaction la sulfone de formule (III) et à laquelle on fait réagir le milieu réactionnel avec le composé de formule (II) est comprise entre -90 et 0°C .

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le solvant polaire au sein duquel on fait réagir le composé de formule (II) et le composé de formule (III) est choisi dans le groupe constitué par le diméthylsulfoxyde, le diméthoxyéthane, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, l'hexaméthylphosphorotriamide, les hydrocarbures aromatiques monocycliques, les cycloalcanes et les mélanges de ces solvants.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la base forte avec laquelle on fait réagir le composé (III) est choisie dans le groupe constitué par les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins, les amidures alcalins, les aryllithiens et les alcoyllithiens.

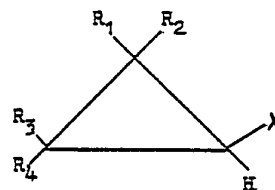
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on place le composé (IV) en présence d'une base forte choisie dans le groupe constitué par les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins, les amidures alcalins, les aryllithiens et les alcoyllithiens, à une température comprise entre -90 et 0°C , dans un solvant polaire, choisi dans le groupe constitué par les solvants et mélanges de solvants énumérés dans la revendication 6.

9. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent basique en présence duquel on hydrolyse le composé de formule (I_A) est un hydroxyde alcalin et en ce que l'hydrolyse du composé de formule (I_A) est effectuée au sein d'un solvant miscible à l'eau.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant miscible à l'eau est un alcanol.

La présente invention concerne des procédés de préparation de dérivés cyclopropaniques tétrasubstitués.

L'invention a plus précisément pour objet des procédés de préparation des dérivés cyclopropaniques tétrasubstitués de formule générale:



(I)

dans laquelle X représente un groupement $-\text{CN}$ ou $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$

R' étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

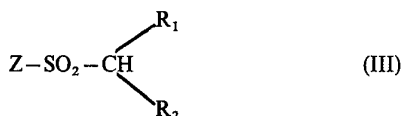
— soit R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

— soit R_1 et R_2 ou R_3 et R_4 représentent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone, les deux substituants qui ne forment pas un cycle conservant la valeur précitée,

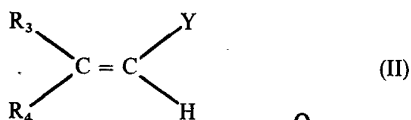
— soit R_1 et R_2 , d'une part, et R_3 et R_4 , d'autre part, représen-

tent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone.

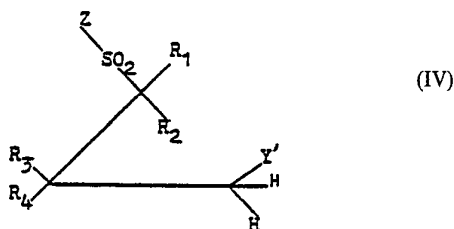
Selon l'invention, on met en réaction à basse température une sulfone de formule:



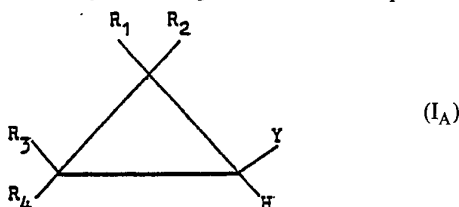
dans laquelle Z représente un reste aromatique et R_1 et R_2 conservent les significations précitées, avec une base forte au sein d'un solvant polaire, on fait réagir, à basse température, ce milieu réactionnel avec un composé de formule:



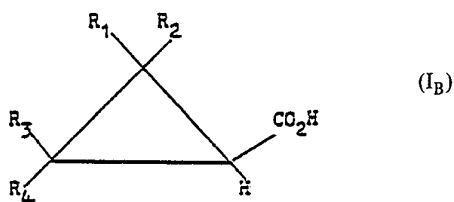
dans laquelle Y représente un groupement $-\text{CN}$ ou $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ R représentant un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et R_3 et R_4 ont les significations précitées, pour obtenir un composé de formule:



formé intermédiairement, on place ledit composé (IV) en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant polaire et on obtient, après réchauffage du mélange réactionnel, le composé de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et Y conservent les significations précitées et on hydrolyse, si désiré, le composé de formule (I_A) en présence d'un agent basique pour obtenir le composé de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent les significations précitées.

Dans la formule (I), lorsque Y représente un groupement

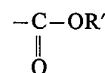


dans lequel R représente un radical alcoyle, R représente un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié ou butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, et soit R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié ou butyle linéaire ou ramifié, soit R_1 et R_2 ou R_3 et R_4 représentent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cyclopropyle, un cyclobu-

tyle, un cyclopentyle ou un cyclohexyle, les deux substituants qui ne forment pas un cycle conservant les valeurs précitées, soit R_1 et R_2 , d'une part, et R_3 et R_4 , d'autre part, représentent ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, un cyclopropyle, un cyclobutyle, un cyclopentyle ou un cyclohexyle.

Le substituant Z de la sulfone de formule (III) est plus particulièrement un radical phényle, tolyle ou xyle.

Dans la formule (II), lorsque Y représente un groupement



R' peut représenter un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié ou hexyle linéaire ou ramifié.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on n'effectue pas l'isolement du composé (IV) formé intermédiairement.

L'invention a aussi notamment pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on utilise au départ des composés de formules (II) et (III) dans lesquels les substituants R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont des radicaux méthyles.

Dans des conditions préférées, le procédé de l'invention est mis en œuvre comme suit:

— la basse température à laquelle on met en réaction la sulfone de formule (III) et à laquelle on fait réagir le milieu réactionnel avec le composé de formule (II) est comprise entre -90 et 0°C ,

— le solvant polaire au sein duquel on effectue les réactions ci-dessus est choisi dans le groupe constitué par le diméthylsulfoxyde, le diméthoxyéthane, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'hexaméthylphosphotriamide, les hydrocarbures aromatiques monocycliques, les cycloalcanes et les mélanges de ces solvants,

— la base forte avec laquelle on fait réagir le composé (III) est choisie dans le groupe constitué par les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins, les amidures alcalins, les aryllithiens et les alcoyllithiens,

— on place le composé (IV) en présence d'une base forte choisie dans le groupe constitué par les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins, les amidures alcalins, les aryllithiens et les alcoyllithiens, à une température comprise entre -90 et 0°C , dans un solvant polaire choisi dans le groupe constitué par les solvants et mélanges de solvants énumérés ci-dessus,

— l'agent basique en présence duquel on hydrolyse le composé de formule (I_A) est un hydroxyde alcalin,

— l'hydrolyse du composé de formule (I_A) est effectuée au sein d'un solvant miscible à l'eau et notamment un alcool.

Le procédé de l'invention présente l'avantage de permettre d'obtenir, à partir de réactifs facilement accessibles, en très peu d'étapes, les dérivés cyclopropanecarboxyliques tétrasubstitués, notamment les acides tétraméthylcyclopropanecarboxyliques ou leurs esters d'alcoyles inférieurs, servant à préparer des esters insecticides actifs. Parmi ceux-ci, citons par exemple le 2,2,3,3-tétraméthylcyclopropanecarboxylate de 3-allyl 2-méthyl 4-oxo 2-cyclopentényle ou le 2,2,3-triméthyl 3-éthylcyclopropanecarboxylate de 3-allyl 2-méthyl 4-oxo 2-cyclopentényle.

L'étape initiale de la synthèse présente, de plus, un caractère particulièrement inattendu. En effet, il est bien connu de l'homme de métier que l'addition d'un acrylate (II) fortement encombré (radicaux R_3 et R_4) et d'une sulfone (III) également encombrée (radicaux R_1 et R_2) est fort difficile à réaliser.

Contrairement à ce que l'on pouvait craindre a priori, les réactions (II) et (III) s'effectuent avec un rendement satisfaisant.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

*Exemple I:**Acide 2,2,3,3-tétraméthylcyclopropanecarboxylique**Stade A: 4-Paratolylsulfonyl-4,3,3-triméthylpentanoate de méthyle.*

On mélange 1,737 g de p-tolylisopropylsulfone et 5 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidit à -30/-40°C sous agitation et sous atmosphère inerte et ajoute 5 cm³ d'une solution cyclohexanique 1,75M de butyllithium et 3 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide anhydre. Après 15 min d'agitation à -30/-40°C, on introduit en 10 min ce mélange sur une solution, à -60/-70°C, de 1 g de diméthylacrylate de méthyle dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne, puis agite et maintient cette température pendant 30 min. On verse le mélange sur une solution aqueuse, glacée, saturée de phosphate monosodique, extrait au benzène, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 2,81 g de produit brut. On le chromatographie sur silice en éluant par un mélange éther de pétrole (éb.: 40-70°C) et éther éthylique (1/1) et récupère 1,5 g de produit (F = 90°C) que l'on recristallise dans l'éther isopropylique pour isoler 1,125 g de produit pur (F = 90-92°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

Pics à 1,27 et 1,36 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles en positions 3 et 4.

Pic à 2,88 ppm attribué aux hydrogènes en position 2.

Pic à 3,7 ppm attribué aux hydrogènes du méthyle (ester).

Pics de 7,27 à 7,85 ppm attribués aux hydrogènes aromatiques.

Stade B: 2,2,3,3-Tétraméthylcyclopropanecarboxylate de méthyle.

On mélange 0,58 cm³ de diisopropylamine et 2 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidit à -30/-40°C, ajoute 2,11 cm³ d'une solution cyclohexanique, 1,75M de butyllithium. Après 15 min de contact, on refroidit à -60/-70°C et introduit en 10 min 1,048 g du produit obtenu au stade A dans 4 cm³ de tétrahydrofuranne et agite encore 10 min à cette température. On laisse la température du milieu revenir à +20/25°C. Après 1 h de contact, on verse le milieu réactionnel sur une solution aqueuse, glacée, saturée de phosphate monosodique, extrait au n-pentane, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 0,749 g de produit brut. On le purifie par chromatographie sur silice, en éluant par un mélange éther de pétrole/éther éthylique (7/3) et récupère 0,293 g d'huile incolore (éb.: 78°C sous 32 mmHg).

Spectre RMN (CDCl₃)

Pics à 1,18 et 1,25 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles fixés sur le cyclopropane.

Pic à 3,62 attribué aux hydrogènes de l'ester méthylique.

Stade C: Acide 2,2,3,3-tétraméthylcyclopropanecarboxylique.

On porte au reflux pendant 24 h, sous agitation vigoureuse, 4,535 g de produit obtenu au stade B dans 55 cm³ de méthanol et 25 cm³ de soude N. A température ambiante, on extrait le milieu réactionnel basique au chlorure de méthylène pour éliminer les impuretés, puis acidifie la phase aqueuse à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 4,13 g d'acide brut que l'on recristallise dans l'éther isopropylique pour obtenir 3,72 g de produit pur (F = 122°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

Pics à 1,18 et 1,25 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles.

*Exemple II:**Acide 2,2,3,3-tétraméthylcyclopropanecarboxylique**Stade A: 4-Paratolylsulfonyl-4,3,3-triméthylpentanenitrile.*

On mélange 1,05 cm³ de diisopropylamine et 4 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidit à -30/-40°C, puis introduit 3,81 cm³ d'une solution 1,75M de butyllithium dans le cyclohexane. On agite pendant 10 min, refroidit à -60/-70°C et ajoute 1,22 g de p-tolylisopropylsulfone. Après 15 min de contact, le mélange réactionnel est versé, sous atmosphère inerte, en 10 min dans une solution, à -60/-70°C, de 0,5 g de diméthylacrylonitrile dans 4 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite pendant 30 min en maintenant la température à -60/-70°C, puis verse le mélange sur une solution aqueuse saturée de phosphate monosodique. On extrait au benzène, sèche, concentre à sec sous pression réduite, recristallise le résidu dans l'éther isopropylique et isole 0,740 g de produit (F = 126°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

Pics à 1,23 et 1,38 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles en positions 3 et 4.

Pic à 3,0 ppm attribué aux hydrogènes en position 2.

Pic à 2,42 ppm attribué aux hydrogènes du méthyle du tolyle.

Pics de 7,28 à 7,83 ppm attribués aux hydrogènes aromatiques.

Spectre UV (éthanol)

Max. à 228 nm E₁ = 517.

Stade B: 2,2,3,3-Tétraméthylcyclopropanecarbonitrile.

On mélange 2,49 cm³ de diisopropylamine et 5 cm³ de tétrahydrofuranne, agite à -30/-40°C sous atmosphère inerte et ajoute 9,15 cm³ d'une solution cyclohexanique 1,75M de butyllithium. Après 10 min de contact, on refroidit à -60/-70°C et introduit en 5 min 4,068 g de 4-paratolylsulfonyl 4,3,3-triméthylpentanenitrile dans 15 cm³ de tétrahydrofuranne. On agite 10 min à -60/-70°C, puis laisse la température revenir à +20/25°C et agite pendant 1 h. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse, glacée, saturée de phosphate monosodique, extrait au n-pentane, sèche et concentre à sec sous pression réduite, purifie le produit par distillation sous pression réduite et recueille 1,064 g de produit pur (éb. 12-14 mmHg = 58-60°C; F = +17°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

Pics à 1,19 et 1,25 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles.

Pic à 0,94 ppm attribué à l'hydrogène en position 1.

Stade C: Acide 2,2,3,3-tétraméthylcyclopropanecarboxylique.

On porte au reflux 577 mg de produit obtenu au stade B dans 100 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N et 20 cm³ de méthanol pendant 144 h. Après refroidissement, on élimine les impuretés par une extraction au chlorure de méthylène, acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1, extrait au chlorure de méthylène, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 500 mg de produit (F = 120°C).