

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 03831

⑤④ Esters d'alcools hétérocycliques dérivés du thiazole ou du thiadiazole, leur procédé de préparation et les compositions pesticides les renfermant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 277/08; A 01 N 43/78, 43/88, 53/00;
A 61 K 31/41; C 07 D 285/08, 417/12.

②② Date de dépôt..... 26 février 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 34 du 27-8-1982.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

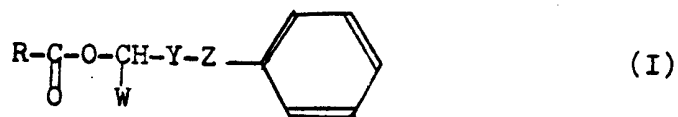
⑦② Invention de : François Nezot, Pierre Girault, Jean Tessier et Jacques Martel.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Marie-José Tonnellier, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

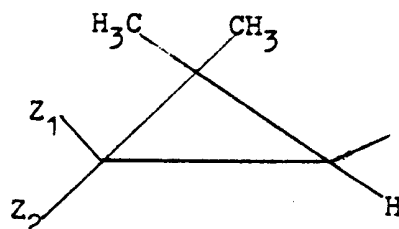
La présente invention concerne des esters d'alcools hétérocycliques dérivés du thiazole ou du thiadiazole, leur procédé de préparation et les compositions les renfermant.

L'invention a pour objet les composés de formule 5 générale



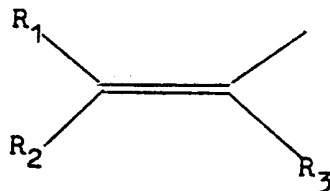
formule dans laquelle :

1) ou bien R représente un radical



10 dans lequel

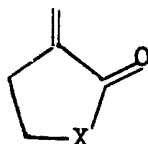
- ou bien Z_1 et Z_2 représentent chacun un radical méthyle
- ou bien Z_1 représente un atome d'hydrogène et
- soit Z_2 représente un radical



15 dans lequel

a) R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou forment ensemble un radical cycloalcoyle renfermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical

20

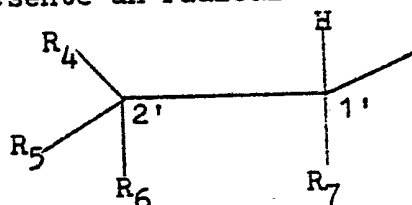


dans lequel la cétone est en α par rapport à la double liaison et dans lequel X représente un atome d'oxygène, de soufre ou

un radical NH, R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou

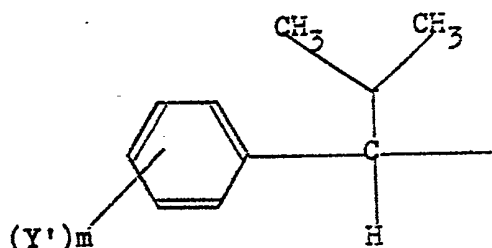
b) R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical alcoyloxy carbonyle, R_3 représente un atome d'hydrogène (géométrie E)

- soit Z_2 représente un radical



dans lequel R_4 , R_5 , R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'halogène,

10 2) ou bien R représente un radical



dans lequel Y' en position quelconque sur le noyau benzénique représente un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alcoyle renfermant 15 de 1 à 8 atomes de carbone, m représentant le nombre 0, 1 ou 2, W représente un atome d'hydrogène ou un radical CN, Z représente un groupe $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène, le groupement Z étant lié à l'atome de carbone compris entre l'atome d'azote et l'atome de soufre du radical Y, Y représente un radical 20 thiazole ou thiadiazole dont la liaison avec $-CH-$ peut se

trouver à l'une des positions disponibles de ce radical, à l'exception des 2,2-diméthyl 3-(2,2-di X éthenyl cyclopropane-1-carboxylate de σ - W (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle dans lesquels X représente méthyle ou halogène et W représente 25 te H ou CN, lesdits composés de formule (I) pouvant être sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles.

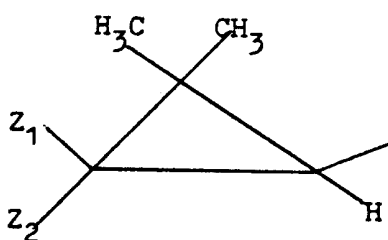
Dans les composés selon l'invention R_1 et R_2 représentent notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome,

un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, heptyle linéaire ou ramifié, octyle linéaire ou ramifié ou forment ensemble un radical
5 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, R_3 représente notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Lorsque R_1 et R_3 représentent un atome d'hydrogène, R_2 représente notamment un radical méthoxy carbonyl éthoxy carbonyl, propoxy carbonyl.

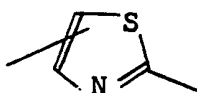
10 Dans les composés selon l'invention R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représentent notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome, Y' représente notamment un atome de fluor, de chlore ou de brome, un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou
15 ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, heptyle linéaire ou ramifié, octyle linéaire ou ramifié, un radical méthoxyle, un radical éthoxyle, un radical propoxyle linéaire ou ramifié, un radical butoxyle linéaire ou ramifié, un radical pentoxyle linéaire ou ramifié,
20 un radical hexyloxyle linéaire ou ramifié, un radical heptyloxyle linéaire ou ramifié, un radical octyloxyle linéaire ou ramifié.

L'invention a pour objet, sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule générale (I), caracté-
25 risés en ce que R représente un radical



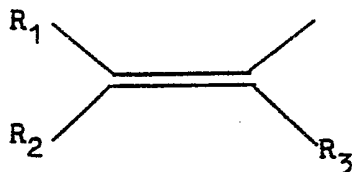
formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical

30

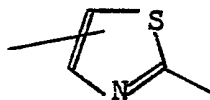


et Z représente de l'oxygène (composés A).

L'invention a plus particulièrement pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés A, de formule générale (I), caractérisés en ce que Z_1 représente un 5 atome d'hydrogène et Z_2 représente



W, R_1 , R_2 , R_3 conservant les significations précitées, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical



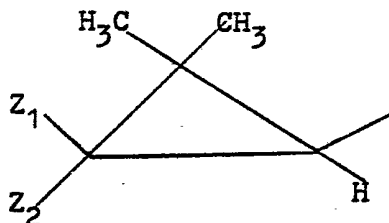
10 et Z représente de l'oxygène. (composés B)

L'invention a plus précisément pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés B, de formule générale (I), caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent des atomes d'halogène, R_3 étant alors un atome d'hydrogène.

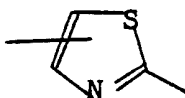
15 (composés C)

L'invention a plus spécialement pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères, les composés C de formule générale (I) caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent des atomes de brome.

20 L'invention a également pour objet, sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles les composés de formule générale (I), caractérisés en ce que R représente un radical



formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un radical $-C\equiv N$, Y représente un radical



et Z représente de l'oxygène.

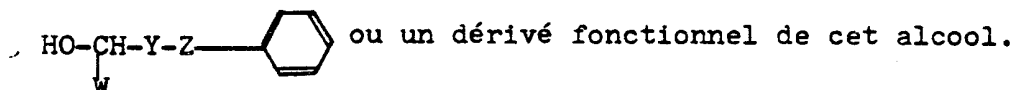
Comme composés particulièrement remarquables de l'invention on peut citer, les composés de formule générale (I) dont les noms suivent :

- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle;
- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;
- 10 - le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;
- le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Les autres composés cités dans les exemples font évidemment partie de l'invention.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule $R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$, formule dans la-

quelle R conserve les significations indiquées ci-dessus, ou un dérivé fonctionnel de cet acide avec un alcool de formule



L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment (ou procédé α), caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide est un chlorure d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte.

L'invention a également pour objet un procédé α , caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de l'acide sur l'alcool en présence d'une base tertiaire pour obtenir l'ester désiré, un procédé α , caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide, sur l'alcool convenable, en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine au sein d'un solvant organique pour obtenir l'ester désiré, ainsi qu'un procédé α , caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool convenable en présence d'éther couronne, pour obtenir l'ester désiré.

Les composés de l'invention sont doués de propriétés insecticides.

Les propriétés insecticides des composés de l'invention peuvent être mises en évidence par des tests sur mouches domestiques et sur moustiques. Ces tests montrent que les esters de l'invention sont doués d'un pouvoir de knock-down et d'un pouvoir létal important. L'activité insecticide des composés de l'invention peut également être mise en évidence notamment sur *Spodoptera littoralis* sur *Epilachna varivestris*. Ces tests sont décrits plus loin dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet les compositions insecticides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de formule générale (I).

Dans les compositions de l'invention la ou les matières actives peuvent être additionnées éventuellement d'un ou plusieurs agents pesticides. Ces compositions peuvent se présenter sous forme de poudres, granulés, suspensions, émulsions, solutions, solutions pour aérosols, bandes combustibles, appâts ou autres préparations, employés classiquement pour l'utilisation de ce genre de composés.

Outre le principe actif, ces compositions contiennent, en général, un véhicule et/ou un agent tensio-actif, non ionique, assurant, en outre, une dispersion uniforme des substances constitutives du mélange. Le véhicule utilisé peut être un liquide, tel que l'eau, l'alcool, les hydrocarbures ou autres solvants organiques, une huile minérale, animale ou végétale, une poudre, telle que le talc, les argiles, les silicates, le Kieselguhr ou un solide combustible, tel que la poudre de tabu (ou marc de pyrèthre).

Pour exalter l'activité insecticide des composés de l'invention, on peut les additionner des synergistes classiques utilisés en pareil cas, tel que le 1-(2, 5, 8-trioxadodécyl 2-propyl 4,5-méthylènedioxy) benzène (ou butoxyde de pipéronyle), la N-(2-éthyl heptyl) bicyclo/2,2-1/-5-heptène-2,3-dicarboximide, le pipéronyl-bis-2(2'n-butoxy éthoxy) éthyl acétal (ou tropital).

Les compositions insecticides selon l'invention contiennent, de préférence, entre 0,005% et 10% en poids de matière active.

Il a été trouvé par ailleurs que les produits de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés acaricides.

Des tests sur *Tétranychus urticae* permettent de démontrer l'activité acaricide des composés de formule (I).

5 Ces tests montrent que les composés (I) possèdent une double action dans la lutte contre les acariens. Outre l'action létale classique ces composés sont doués d'une action répulsive particulièrement intéressante sous l'angle écologique.

10 L'invention a donc pour objet les compositions acaricides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I).

L'invention a également pour objet les compositions répulsives vis-à-vis des acariens parasites des végétaux, 15 caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif, un au moins des composés (I).

Les compositions acaricides selon l'invention peuvent éventuellement être additionnées d'un ou plusieurs autres agents pesticides et d'un agent synergisant.

20 Les compositions acaricides peuvent se présenter sous forme de poudre, granulés, suspensions, émulsions, solutions.

Pour l'usage acaricide on utilise de préférence des poudres mouillables, pour pulvérisation foliaire contenant de 25 1 à 80 pour cent de principe actif ou des liquides pour pulvérisation foliaire contenant de 1 à 500 g/l de principe actif. On peut également employer des poudres pour poudrages foliaires contenant de 0,05 à 10 pour cent de matière active.

Les composés de formule (I) se sont également avérés 30 doués d'intéressantes propriétés nématocides.

Des tests sur *Panagrellus silusiae* permettent de démontrer l'activité nématocide des composés de formule (I).

L'invention a donc pour objet les compositions nématocides, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière 35 active, un au moins des composés de formule générale (I).

Pour l'usage nématocide on utilise de préférence des liquides pour traitement des sols contenant de 300 à 500 g/l de principe actif.

Les composés acaricides et nématocides selon l'inven- 40 tion sont utilisés, de préférence, à des doses comprises entre

1 et 100 g de matière active à l'hectare.

Les composés de formule (I) sont également doués de propriétés antifongiques.

Des tests sur *Botrytis cinerea*, *Fusarium roseum* per-
5 mettent de démontrer l'activité antifongique des composés de formule (I).

L'invention a donc pour objet les compositions antifongiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ma-
tière active un au moins des composés de formule (I).

10 Pour l'usage antifongique on utilise de préférence des poudres pour pulvérisation foliaire contenant de 25 à 95% de matière active, des poudres pour poudrage foliaire conte-
nant de 2,5 à 99% de matière active.

La Société demanderesse a enfin trouvé que les pro-
15 duits de formule (I) possèdent des propriétés anti-acariennes qui permettent d'utiliser ces produits en tant que médicament vétérinaire dans la lutte contre les acariens parasites des animaux et notamment dans la lutte contre les ixodidés et les sarcoptidés parasites des animaux.

20 L'activité acaricide des composés de formule (I) peut être démontrée par un test sur *Rhipicephalus sanguineus* chez le chien.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés chez l'animal pour lutter notamment contre toutes sortes de
25 gales, telles que la gale sarcoptique, la gale psoroptique et la gale chorioptique.

Les composés de formule (I) permettent encore de lutter contre toutes sortes de tiques comme par exemple l'es-
pèce *Boophilus*, l'espèce *Hyalomma*, l'espèce *Amblyoma* et l'es-
30 pèce *Rhipicephalus*.

L'invention a donc également pour objet les composi-
tions pharmaceutiques à usage vétérinaire utilisées dans la
lutte contre les affections provoquées par les acariens, carac-
térisé en ce qu'elles contiennent, comme matière active, un au
35 moins des composés de formule générale (I).

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire, selon l'invention peuvent être utilisées par voie externe.

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire selon l'invention peuvent être également utilisées par voie
40 parentérale ou digestive.

Les compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire selon l'invention, peuvent être avantageusement additionnées d'un agent synergisant des pyréthrinoïdes.

En fin il peut être commode pour l'usage vétérinaire
5 d'utiliser des composées I en mélange avec des aliments composés équilibrés pour animaux.

On pourra, par exemple, employer des aliments composés pour animaux qui renferment 0,01 à 2% en poids de (1R,3S) 2,2-diméthyl 3/ dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/
10 cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-4-thiazolyl) méthyl-4-yle.

L'invention a donc pour objet les compositions destinées à l'alimentation animale caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un aliment composé, équilibré, pour
15 animal et qu'elles renferment en outre, un au moins des composés de formule générale (I).

L'invention a également pour objet les associations douées d'activité insecticide, acaricide, fongicide, ou nématocide caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière
20 active d'une part un au moins des composés de formule générale (I), et d'autre part un au moins des esters pyréthrinoïdes choisis dans le groupe constitué, soit par les esters d'alléthrolone, d'alcool 3, 4, 5, 6-tétrahydrophtalimido méthylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzyliques des acides
25 chrysanthémiques, soit par les esters d'alcools 5-benzyl 3-furyl méthylique des acides 2,2-diméthyl 3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidène méthyl)cyclopropane-1-carboxyliques, soit par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano
30 3-phénoxy benzyliques des acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl)cyclopropane-1-carboxyliques, soit par les esters d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylique d'acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxyliques, soit par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'acides 2-parachloro-
35 phényl-2-isopropyl acétiques, soit par les esters d'alléthrolone, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophtalimidométhylique, d'alcool-5-benzyl 3-furyle méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzyliques des acides 2,2-diméthyl 3-(1',2',2',2'-tétrahalo) cyclopropane-1-carboxyliques dans
40 lesquels "halo" représente un atome de fluor, de chlore ou de

brome, étant entendu que les composés(I) peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères, ainsi que les copules acides et alcools des esters pyréthrinoïdes.

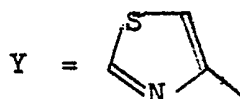
Les associations selon l'invention présentent notamment l'intérêt soit de permettre de combattre, par la polyvalence de leur action une gamme de parasites, plus étendue, soit de manifester, dans certains cas, un effet de synergie.

L'alcool $\text{HO}-\underset{\text{W}}{\text{CH}}-\text{Y}-\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_5$ peut être préparé selon les méthodes

décrites dans la demande de brevet français déposée le même jour par la Société demanderesse et intitulé "Alcools hétérocycliques dérivés du thiazole et du thiadiazole et leurs procédés de préparation".

Dans cette demande de brevet figure un procédé de préparation de ces alcools caractérisé en ce que :

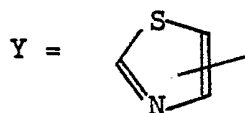
15 a) pour obtenir l'alcool dans lequel $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{OH}$,



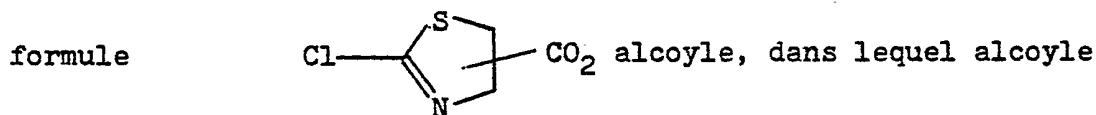
et $\text{Z} = \text{CH}_2$, c'est-à-dire le 2-benzyl

5-thiazolyl méthanol, on fait réagir le phényl thio acétamide, avec le formyl chloracétate d'éthyle, soumet le 2-benzyl thiazole 5-carboxylate d'éthyle résultant à l'action d'un hydrure 20 réducteur.

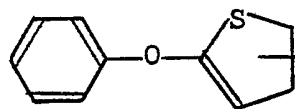
b) pour obtenir les alcools dans lesquels $\text{W} = \text{H}$, $\text{X} = \text{OH}$,



et $\text{Z} = \text{O}$, on fait réagir un composé de

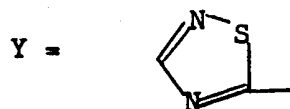


représente un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de 25 carbone, avec un phénate alcalin, soumet le composé de formule



serve la signification précitée à l'action d'un hydrure alcalin,

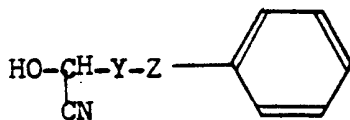
c) pour obtenir l'alcool dans lequel $W = H$, $X = Cl$,



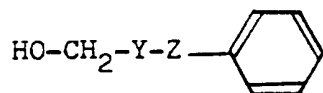
et $Z = O$, soit le 3-chlorométhyl 5-

phényl (1,2,4) thiadiazole, on fait réagir le 3-chloro méthyl 5-chloro (1,2,4) thiazole avec un phénate alcalin,

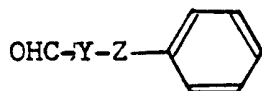
5 d) pour obtenir, si désiré le composé de formule :



dans laquelle Y et Z conservent les significations précitées l'on soumet un composé de formule



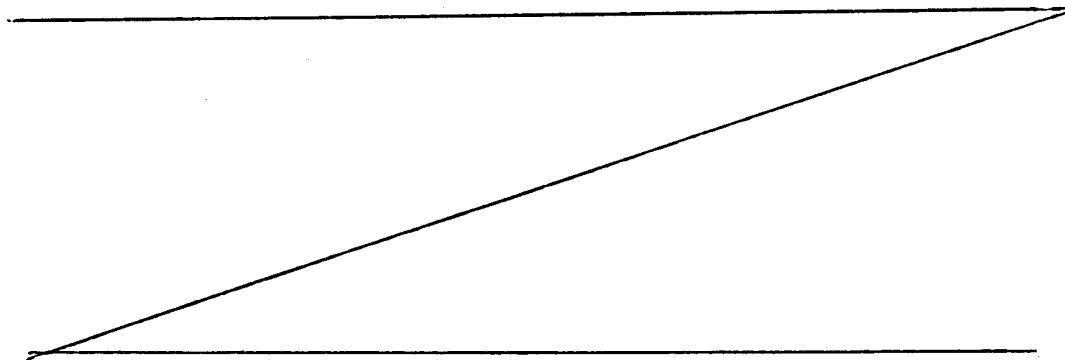
10 Y et Z conservant les significations précitées à l'action du bioxyde de manganèse, fait réagir le composé résultant de formule



Y et Z conservant les significations précitées, en milieu acide, aqueux, avec un composé générateur d'ions CN^- .

15 Des exemples de préparation de ces alcools sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.



Exemple 1 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/dihydro 2-oxo-3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de /2-benzyl 4-thiazolyl/ méthyle :

Dans une solution de 1,22 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène et de 0,1 g de diméthylaminopyridine, on introduit 1,05 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20°C, refroidit à 10°C, introduit goutte à goutte 1 g de (2 benzyl 4-thiazolyl) méthanol en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 2 heures à température ambiante, élimine par filtration l'insoluble formé, concentre la phase organique à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,4 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de /2-benzyl 4-thiazolyl/ méthyle, $F = 98^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = +15,7^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 0,9 \%$, benzène).

Spectre IR (chloroforme)

- 20 - Absorption à 1721 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ -ester.
- Absorption à 1678 cm⁻¹ attribuée à la thiolactone.
 - Absorption à 1630 cm⁻¹ attribuée à -C = C conjuguée.
 - Absorptions à 1390 - 1380 cm⁻¹ attribuées aux méthyles geminés.
- 25 - Absorptions à 1600 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.
- Absorption à 618 cm⁻¹ attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,25 - 1,33 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- 30 - Pics de 1,75 à 2,1 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
- Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
- 35 - Pic à 5,15 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène fixés sur le carbonyle.
- Pic à 7,13 p.p.m. attribué à l'hydrogène du thionyle.
 - Pic à 7,32 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Le (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 1 peut être préparé comme suit :

Stade A : 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle

- On mélange 30,2 g de phénylthioacétamide, 120 cm³ d'éthanol et 20 cm³ de pyridine, introduit dans ce mélange, progressivement 40 g de bromopyruvate d'allyle, porte le milieu réactionnel au reflux, pendant 16 heures, concentre à sec sous pression réduite, ajoute de l'eau et de l'éther, agite, extrait la phase aqueuse à l'éther, concentre à sec les phases organiques réunies, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 22,5 g de 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle, F = 78 - 79°C.

Spectre IR (chloroforme)

- 15 - Absorption à 1718 cm⁻¹ attribuée à C-ester.

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
 - Absorptions à 1603, 1587, 1501, 1493 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.
 - Absorption à 1483 cm⁻¹ attribuée au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 20 - Fics à 1,3-1,42-1,53 p.p.m. et 4,25-4,37-4,48-4,60 p.p.m. attribués aux hydrogènes de l'éthyle de l'éthoxy carbonyle.
 - Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
 - Pic à 7,37 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.
 25 - Pic à 8,1 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

Stade B : (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol

- On dissout 20 g de 2-benzyl thiazole 4-carboxylate d'éthyle dans 100 cm³ de toluène, refroidit à -10°C, introduit goutte à goutte à cette température, 90 cm³ de solution toluénique de dihydrure de diéthyl sodium aluminium titrant 2 moles/litre, agite pendant 1 heure à -5°C, introduit goutte à goutte à -20°C une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, ajoute de l'éther, de l'eau, élimine par filtration l'insoluble résiduel, décante le filtrat, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (7/3), obtient 13,6 g de (2-benzyl 4-

thiazolyl) méthanol, F = 50°C environ.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 3595 cm^{-1} attribuée à OH.
- Absorptions à 1690 cm^{-1} , 1586 cm^{-1} attribuées à C = C, C-N, et au noyau aromatique.
- Absorptions à 1568 , 1536 , 1487 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique.

Spectre de RMN (déutéro chloroforme)

- Pic à 3,72 p.p.m. attribué à l'hydrogène de l'hydroxyle.
- 10 - Pic à 4,25 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
- Pic à 4,7 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène de $-\text{CH}_2-\text{OH}$.
- Pic à 7,02 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

- 15 - Pic à 7,25 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Exemple 2 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl)

cyclopropane-1-carboxylate de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle

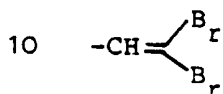
- Dans une solution de 0,8 g de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol dans 8 cm³ de benzène et 0,8 cm³ de pyridine, on
- 20 introduit sous agitation à +5°C, une solution de 1,26 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique dans 8 cm³ de benzène.
- On agite pendant 17 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, agite,
- 25 décante, lave la phase organique à l'eau, la concentre à sec sur pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,41 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-benzyl 5-thiazolyl)
- 30 méthyle, F = 66°C / α_D^{20} = +9° $\pm$ 1° (c = 1 %, benzène).

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1725 cm^{-1} attribuée à C- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ ester.
- Absorptions à 1601 , 1494 cm^{-1} attribuées aux noyaux aromatiques.
- 35 - Absorption à 1530 cm^{-1} attribuée au thiazole.
- Absorptions à 1391 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} attribuées aux méthyles geminés.
- Absorption à 700 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 1,21 p.p.m. attribué aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,76 - 1,85 p.p.m. attribués à l'hydrogène en - de
- Pic à 4,30 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
- Pic à 5,2 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{COO CH}_2$.
- Pics à 6,7 - 6,8 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



- Pic à 7,31 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.
- Pic à 7,64 p.p.m. attribué aux hydrogènes du thiazole.

Le (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 2 peut être préparé comme suit :

15 Stade A : 2-benzyl thiazole 5-carboxylate d'éthyle

On mélange 90,6 g de phénylthioacétamide, 90 g de formyl chloroacétate d'éthyle, 360 cm³ d'éthanol, et 90 cm³ de pyridine, porte le mélange réactionnel 16 h au reflux, concentre à sec sous pression réduite, reprend par de l'eau et de l'éther isopropylique, extrait à l'éther isopropylique, concentre à sec la solution organique, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole (eb 30-70°C) et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 87 g de 2-benzyl thiazole 5-carboxylate d'éthyle.

25 $n_D^{17} = 1,567$

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1710 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{C-ester} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
- Absorptions à 1602, 1505, 1494 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.
- Absorption à 1520 cm⁻¹ attribuée au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,23 à 1,38 et de 4,18 à 4,42 attribués aux hydrogènes de l'éthyle du méthoxy carbonyle.
- Pic à 4,31 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du

benzyle.

- Pic à 7,3 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

- Pic à 8,28 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

5 Stade B: (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol :

On mélange 40 g de 2-benzyl thiazole 5-carboxylate d'éthyle 240 cm³ de toluène, introduit goutte à goutte à -10°C, 170 cm³ d'une solution toluénique de dihydrure de diéthyl sodium aluminium, titrant 2 moles/litre, agite pendant 2 heures à 0°C, introduit goutte à goutte à -10°C, une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, élimine par filtration l'insoluble formé, ajoute de l'éther, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (65/35) et obtient 19,52 g de (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanol, $n_D^{22,5} = 1,598$.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 3596 cm⁻¹ attribuée à l'hydroxyle.

- Absorptions à 1604, 1533, 1495 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique et au noyau thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 3,33 p.p.m. attribué à l'hydrogène de l'hydroxyle.

- Pic à 4,22 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.

25 - Pic à 4,71 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -CH₂O-

- Pic à 7,41 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

- Pic à 7,28 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Exemple 3 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo-3(2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de 2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle :

Dans une solution de 1,1 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 10 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute 0,1 g de diméthyl amino pyridine et 0,94 g de dicyclohexyl-carbodiimide, introduit une solution de 1,0 g de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol dans 12 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave les phases organiques à l'eau, les sèche,

les concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 8 cm³ d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3), élimine par filtration l'insoluble résiduel, purifie le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un
 5 mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 0,97 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de 2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle $[\alpha]_D = +38^\circ \pm 2^\circ$ (C = 0,5 % benzène).

Spectre IR (chloroforme)

- 10 - Absorption à 1730 cm⁻¹ attribuée à l'estér
 - Absorption à 1678 cm⁻¹ attribuée au groupement thiolactone.
 - Absorption à 1634 cm⁻¹ attribuée à -C=C conjuguée.
 - Absorptions à 1602, 1530, 1493 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique et au noyau thiazole.

15 Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,23 - 1,31 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
 - Pics de 1,66 - 3,0 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
 20 - Pic à 4,29 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
 - Pic à 5,19 p.p.m. attribué aux hydrogènes du -COO CH₂
 - Pics à 6,77 - 6,88 p.p.m. attribués aux hydrogènes éthyléniques.
 25 - Pic à 7,32 p.p.m. attribué aux hydrogènes du pnényle.
 - Pic à 7,63 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

Exemple 4 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de /2-phénoxy 4-thiazolyl/ méthyle

- Dans une solution de 1,7 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique et de 1 g de 4 (phénoxy thiazolyl) méthanol dans 20 cm³ de benzène, on introduit, goutte à goutte à 0°C, 1,6 cm³ de pyridine, agite pendant 2 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique
 35 N, sépare la phase organique, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (/1) et recueille 1,87 g de produit attendu cristallisé, F = -50°C.
 $[\alpha]_D = -9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %, benzène).

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1723 cm^{-1} attribuée à $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-ester}$
- Absorptions à 1530, 1507, 1502, 1485 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au noyau thiazole.
- 5 - Absorptions à 1390, 1379 cm^{-1} attribuées aux méthyles geminés.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 1,25 p.p.m. attribué aux hydrogènes des méthyles geminés.
- 10 - Pics à 1,83 - 2,17 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
- Pic à 4,97 p.p.m. attribué aux hydrogènes du COO CH_2
- Pic à 6,7 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pics à 6,67 - 6,80 p.p.m. attribués à l'hydrogène de
- 15 $\text{-CH}\begin{matrix} \text{Br} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Br} \end{matrix}$
- Pic à 7,26 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 5 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3/(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de /2-phénoxy

20 4-thiazolyl/ méthyle :

Dans une solution de 2,04 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3/(dihydro 2-oxo3(2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,11 g de diméthyl aminopyridine, 2 g de dicyclohexyl-

25 carbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20°C, introduit goutte à goutte 1,7 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol en solution dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20°C, élimine l'insoluble résiduel par filtration, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec,

30 chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 2,44 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3/(dihydro 2-oxo 3 (2 H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyl/ méthyl, F = 78°C.

35 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1729 cm^{-1} attribuée à $\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}\text{-ester}$

- Absorption à 1669 cm^{-1} attribuée à la thiolactone.
 - Absorption à 1632 cm^{-1} attribuée à $\text{C} = \text{C}$ conjuguée.
 - Absorptions à $1532, 1502, 1486\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
 - 5 - Absorptions à $1391, 1380\text{ cm}^{-1}$ attribuées aux méthyles geminés.
 - Absorptions à 689 cm^{-1} attribuée au phényle (déplacement).
- Spectre de RMN (deutéro chloroforme)
- Pics à $1,25 - 1,33\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes des
 - 10 méthyles geminés.
 - Pics à $1,6 - 2,17\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
 - Pics à $2,75 - 3,42\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes de $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$
 - 15 - Pic à $5,02\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes du COOCH_2
 - Pic à $6,77\text{ p.p.m.}$ attribué à l'hydrogène thiazolique.
 - Pics à $6,73 - 6,9\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène éthylénique.
 - Pic à $7,32\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes de O- 

Le (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans les exemples
20 4 et 5 peut être préparé comme suit :

Stade A : 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle

On mélange 2 g de 2 chloro thiazole 4-carboxylate
d'éthyle, 50 cm³ de diméthylformamide , 2,5 cm³ d'hexaméthyl
phosphorotriamide, et 1,5 g d'iodure de sodium, porte le mé-
25 lange réactionnel à 100°C , le maintient pendant 1 heure à
cette température, refroidit à 20°C , introduit, par portions,
1,32 g de phénate de potassium, porte le mélange réactionnel
au reflux du diméthylformamide, l'y maintient pendant 1 heure
30 minutes, ajoute 0,66 g de phénate de potassium, maintient
30 au reflux pendant 1 heure 30 minutes, refroidit, ajoute de
l'eau et de l'acétate d'éthyle, extrait à l'acétate d'éthyle,
lave à l'eau la phase organique, la concentre à sec, chroma-
tographie le résidu sur silice en éluant par un mélange
d'hexane, d'éther isopropylique et de triéthylamine (7/3/1)
35 et obtient 1,08 g de 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle,
 $F = 67^\circ\text{C}$.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1720 cm^{-1} attribuée au carbonyle.

- Absorptions à 1591, 1510, 1486 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
- Absorption à 678 cm^{-1} attribuée au phényle (déplacement).

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 5 - Pics à 1,25 - 1,37 - 1,48 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle de l'éthoxy carbonyle.
- Pics à 4,18 4,53 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthylène de l'éthoxy carbonyle.
- Pic à 7,68 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- 10 - Pic à 7,33 p.p.m. attribué à un hydrogène du noyau aromatique.

Stade B : (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol

Dans une solution de 12 g de 2-phénoxy thiazole 4-carboxylate d'éthyle dans 60 cm^3 de toluène on introduit, 15 lentement, à -10°C , 54 cm^3 de solution toluénique d'hydrure de diéthyl sodium aluminium titrant 2 moles/litre, agite pendant 1 heure à -5°C , introduit, à -20°C une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, puis de l'eau, élimine par filtration l'insoluble formé, décante le filtrat, lave la 20 phase organique à l'eau, par une solution aqueuse 2N de soude, à l'eau, concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 8,15 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol.

25 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 3590 cm^{-1} attribuée à l'hydroxyle.
- Absorptions à 1591, 1530, 1503, 1486 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
- Absorption à 690 cm^{-1} attribuée au phényle (déformation).

30 Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 4,5 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $\text{CH}_2\text{-O}$.
- Pic à 3,5 p.p.m. attribué à l'hydrogène de -OH .
- Pic à 6,66 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pics de 7,10 à 7,60 p.p.m. attribués aux hydrogènes du 35 noyau aromatique.

Exemple 6 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl)méthyle

Dans une solution de 2,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl)

méthanol dans 50 cm³ de benzène on introduit 3,5 g de chlorure de l'acide (1R, 3R)2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique, ajoute à +5°C, goutte à goutte, 3 cm³ de pyridine, agite pendant 8 heures à 20°C, verse le mélange
5 réactionnel dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, décante, sèche et concentre la phase organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (95/5) et obtient 1,45 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo-
10 éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1725 cm⁻¹ attribuée au carbonyle.
- Absorptions à 1595, 1490, 1480 cm⁻¹ attribuées au noyau
15 aromatique.
- Absorption à 1557 cm⁻¹ attribuée au système conjugué.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,25 - 1,27 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- 20 - Pics à 1,73 - 2,27 p.p.m. attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.
- Pic à 5,1 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -CO₂-CH₂.
- Pics à 6,65 - 6,78 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- 25 - Pics de 7,17 à 7,5 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique et aux hydrogènes du phényle.

Le (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 6 peut être préparé comme suit :

Stade A : 5-carbéthoxy 2-phénoxy thiazole

- 30 On mélange 3,8 g de 5-carbéthoxy 2-chloro thiazole, 3 g d'iodure de sodium et 50 cm³ d'acétonitrile, porte le mélange réactionnel au reflux pendant 1 heure, ajoute 2,6 g de phénate de potassium, maintient le reflux pendant 24 heures, concentre, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, décante, sèche
35 et concentre à sec la solution organique, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 3 g de 5-carbéthoxy 2-phénoxy thiazole.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1710 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
- Absorption à 1537 cm^{-1} attribuée à $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{N}$
- Absorptions à $1595 - 1491\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique.

Spectre RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,22 - 1,33 - 1,45 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle de l'éthoxy carbonyle.
- Pics de 4,40 à 4,83 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthylène de l'éthoxy carbonyle.
- Pic à 7,4 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.
- Pic à 7,95 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

Stade B : (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol

On mélange 2,8 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et 200 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute goutte à goutte une solution de 12 g de 5-carbéthoxy 2-phénoxy-thiazole préparé comme ci-dessus dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, porte le mélange réactionnel au reflux, pendant 24 heures, détruit l'excès d'hydrure par addition d'acétate d'éthyle puis d'une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, élimine par filtration l'insoluble formé, extrait la phase aqueuse à l'éther, sèche et concentre à sec les solutions organiques et obtient 5,2 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 3590 cm^{-1} attribuée à l'hydroxyle.
- Absorptions à 1606, 1599, 1500, 1481 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au système conjugué.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 4,64 - 4,65 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthylène de l'alcool.
- Pic à 4,75 p.p.m. attribué à l'hydrogène de l'hydroxyle.
- Pics de 6,7 à 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du phényle.

Exemple 7 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle :

Dans une solution de 2,4 g de chlorure de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 50 cm³ de benzène on introduit

2,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, ajoute, goutte à goutte, à 0°C, 3 cm³ de pyridine, agite pendant 24 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, sèche et concentre la phase organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec du benzène, cristallise dans l'éther éthylique et obtient 1,8 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro-2-oxo-3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

10 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1678 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$

- Absorption à 1728 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OR} \end{array}$

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,26 - 1,33 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,58 - 2,07 p.p.m. attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.
- Pics de 2,83 à 3,47 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cycle oxo thiénylidène.
- 20 - Pic à 5,12 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -CO₂-CH₂
- Pics à 6,72 - 6,87 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique
- Pics à 7,2 - 7,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole et à un hydrogène du noyau aromatique.

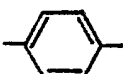
Le chlorure de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique utilisé dans l'exemple 7 peut être préparé comme suit :

On mélange 2,2 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique, 50 cm³ d'éther de pétrole (eb : 35 - 70°C), 4,3 g de chlorure de thionyle, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 4 heures et 30 minutes, concentre à sec sous pression réduite, ajoute du benzène, concentre à sec, recommence l'opération de manière à éliminer complètement le chlorure de thionyle et obtient 2,36 g de chlorure brut de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique.

Exemple 8 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

On utilise le concentrat brut de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique obtenu au départ de 1,94 g d'acide, le dissout dans 30 cm³ de benzène, ajoute 2,74 g de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthanol, introduit, goutte à goutte, 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 20 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyl, F = 67°C.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1720 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - ester
- Absorptions à 1492, 1490, 1480 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
- Absorption à 688 cm⁻¹ attribuée à 

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,13 - 1,24 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,38 - 1,47 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
- Pic à 2,25 p.p.m. attribué aux hydrogènes en position 2 et 5 du cyclopentylidène.
- Pics à 4,97 - 5,08 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pic à 5,13 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -COO-CH₂
- Pics à 7,2 - 7,45 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique et aux hydrogènes du noyau aromatique.

Le chlorure de l'acide de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle utilisé dans l'exemple 8 peut être préparé comme suit :

Stade A : Sel de potassium

Dans une solution de 1,94 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute une solution de potasse méthanolique jusqu'à virage de la phénolphtaléine, concentre à sec sous pression réduite et obtient le sel de potassium de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique.

Stade B : Chlorure d'acide

Dans 5,9 cm³ de chlorure oxalyle et 20 cm³ de benzène on introduit goutte à goutte 1,35 cm³ de pyridine puis par portions le sel de potassium obtenu au stade A, agite pendant 1 heure à 20°C, concentre à sec sous pression réduite, ajoute du benzène au résidu, élimine par filtration l'insoluble formé, concentre le filtrat à sec sous pression réduite et obtient 2 g de chlorure brut de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3 (cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Exemple 9 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure brut de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique préparée à partir de 1,68 g d'acide, on introduit 2,07 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, ajoute lentement, à +10°C, 1,7 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase organique, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques, les lave à l'eau, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1715 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$ - ester

- Absorptions à 1592, 1550, 1480 cm⁻¹ attribuées à C = C et CN conjugués et au noyau aromatique.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,12 - 1,24 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,31 - 1,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
- Pic à 1,68 p.p.m. attribué aux hydrogènes des méthyles de l'isopropyle.
- Pics à 4,78 - 4,92 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- 10 - Pic à 5,1 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-O-CH}_2 \end{array}$
- Pics à 7,17 - 7,28 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique.
- Pics à 7,17 - 7,58 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

- 15 Le chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique utilisé à l'exemple 9 peut être préparé comme suit :

On mélange 1,68 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique, 10 cm³ d'éther de pétrole (eb: 35-70°C) et 4,3 g de chlorure de thionyle, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 4 heures et 30 minutes, concentre à sec sous pression réduite, ajoute du benzène, concentre à sec, recommence l'opération pour éliminer complètement le chlorure de thionyle et obtient 1,80 g de chlorure brut de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique.

Exemple 10 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure brut de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylique obtenue à partir de 1,68 g de l'acide, dans 20 cm³ de benzène, on ajoute 2,07 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl)méthanol introduit, goutte à goutte 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, concentre après lavage à l'eau les phases organiques réunies en les distillant sous pression réduite, chromatogra-

phie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,6 g de (1R,3S) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyle) méthyle.

5 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1724 cm^{-1} attribuée à $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - ester
- Absorptions à 1593 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} attribuées à C = O, CN et au noyau aromatique.
- Absorptions à 1386 , 1378 cm^{-1} attribuées aux méthyles geminés.

10

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,18 - 1,23 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,55 - 1,88 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
- Pics à 1,63 - 1,72 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles de l'isopropylidène.
- Pic à 5,08 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{COOCH}_2-$
- Pics à 5,27 - 5,38 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pics à 7,16 - 7,3 p.p.m. attribués à l'hydrogène thiazolique.
- Pics à 7,16 - 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

20

Le chlorure de l'acide (1R, 3S) utilisé à l'exemple 10 est préparé de manière analogue à celle utilisée pour préparer le chlorure d'acide (1R, 3R) (voir exemple 9), en remplaçant l'acide (1R, 3R) par l'acide (1R, 3S).

Exemple 11 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthyle :

30

Dans une solution de chlorure brut de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3(2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique préparé à partir de 2,2 g d'acide correspondant dans 30 cm³ de benzène, on ajoute 2 g de (2-phénoxy-5-thiazolyl) méthanol, introduit goutte à goutte, à -10°C, 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase

35

- benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave à l'eau les phases organiques réunies, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle
- 5 (8/2) et obtient 2,9 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1722 cm^{-1} attribuée à C - ester

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
- 10 - Absorption à 1678 cm^{-1} attribuée à la thiolactone.
- Absorption à 1632 cm^{-1} attribuée à C = C conjuguée et au thiazole.
- Absorptions à 1931 cm^{-1} , 1549 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
- 15 Spectre de RMN (deutéro chloroforme)
 - Pics à 1,27 - 1,30 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
 - Pics à 1,75 - 1,84 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
 - 20 - Pics à 2,92 - 3,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes de l'oxo thiénylidène.
 - Pic à 5,17 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{COO}-\text{CH}_2$.
 - Pics à 6,1 - 6,27 p.p.m. attribué à l'hydrogène éthylénique.
 - Pics à 7,22 7,33 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole.
 - 25 - Pics à 7,17 - 7,58 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

- Le chlorure de l'acide (1R, 3R) utilisé dans l'exemple 11 est préparé de façon analogue au chlorure d'acide (1R, 3S) correspondant utilisé à l'exemple 7, en remplaçant l'acide (1R, 3S) de ce dernier exemple, par l'acide (1R, 3R).
- 30

Exemple 12 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

- On dissout le chlorure brut de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylique (obtenu à partir de 2,9 g d'acide correspondant) dans 45 cm³ de benzène, ajoute 3,1 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, introduit goutte à goutte, à +10°C, 1,2 cm³ de
- 35

pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave à l'eau les phases organiques réunies, les sèche, les concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'éther isopropylique (7/3) et obtient 1,3 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle F = inférieur à 50°C.

10 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1720 cm^{-1} attribuée à $\text{C} \begin{smallmatrix} \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ - ester
- Absorptions à 1590, 1548, 1480 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.
- Absorption à 690 cm^{-1} attribuée au phényle.

15 Spectre de RMN (deutero chloroforme)

- Pics à 1,18 - 1,25 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pic à 5,12 p.p.m. attribués aux hydrogènes de $-\text{COO}-\text{CH}_2$
- Pics à 5,46 - p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- 20 - Pics de 7,23 - 7,46 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique et à l'hydrogène thiazolique.
- Pic à 2,25 p.p.m. (massif) attribué à $\text{CH}_2-\text{C} \begin{smallmatrix} \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$

Le chlorure de l'acide (1R, 3S) utilisé dans l'exemple 12 peut être préparé de façon analogue à celle utilisée dans l'exemple 8 pour le chlorure de l'acide (1R, 3R), en remplaçant l'acide (1R, 3R) de départ par l'acide (1R, 3S).

Exemple 13 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de chlorure brut de l'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylique (obtenu à partir de 3 g d'acide) dans 50 cm³ de benzène, on introduit 2 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, ajoute goutte à goutte à 10°C, 0,81 cm³ de pyridine, agite pendant 17 heures à 20°C, verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, extrait la phase aqueuse à l'éther, concentre les phases organiques à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 0,95 g

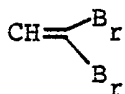
de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane 1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1725 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
- 5 - Absorptions à $1590, 1550, 1480\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique et au thiazol.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,19 - 1,28 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- 10 - Pics à 1,62 - 1,69 p.p.m. attribués à l'hydrogène en α du carboxyle.
- Pic à 5,18 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$
- Pics à 6,15 p.p.m. et 6,28 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



- 15 - Pics à 7,27 - 7,37 p.p.m. attribués à l'hydrogène du thiazole.
- Pics à 7,25 - 7,50 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.
- Pics à 2,1 - 2,18 et 2,23 - 2,32 p.p.m. attribués à l'hydro-
- 20 gène en position 3 du cyclopropyle.

Le chlorure de l'acide (1R, 3S) utilisé dans l'exemple 13 peut être préparé de façon analogue à celle utilisée dans l'exemple 6 pour le chlorure de l'acide (1R, 3R), en remplaçant l'acide de départ (1R, 3R) par l'acide (1R, 3S).

25 Exemple 14 : (1R,3S,Z) 2,2-diméthyl 3(2-méthoxy carbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle

Dans une solution de 1 g d'acide (1R, 3S, Z) 2,2-diméthyl 3(2-méthoxy carbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl

30 amino pyridine, puis 0,97 g de dicyclohexyl carbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute goutte à goutte à +10°C une solution de 1,24 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, agite 4 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble formé, ajoute du charbon

35 actif à la phase organique lavée à l'eau et séchée, filtre, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec le mélange hexane, acétate

d'éthyle (8/2) puis avec le mélange hexane, acétate d'éthyle (9/1) et obtient 1,09 g de (1R, 3S, Z) 2,2-diméthyl 3-(2-méthoxycarbonyl éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle $F = 62^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{25} = +60,5$ ($c = 1,5 \%$, benzène).

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1725 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
 - Absorption à 1640 cm^{-1} attribuée à $\text{-C}=\text{C}-$
 - Absorptions à 1598 cm^{-1} , 1556 cm^{-1} , 1495 cm^{-1} , 1481 cm^{-1} .
- attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,28 - 1,30 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthylés geminés.
- Pics à 1,87 - 2,0 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
- Pics à 3,08 - 3,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropyle.
- Pic à 3,72 p.p.m. attribué à l'hydrogène du méthyle du méthoxy carbonyle.
- Pic à 5,12 p.p.m. attribué aux hydrogènes de -COO CH_2
- Pics à 5,76 - 5,97 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique porté par le carbone en α du méthoxy carbonyle.
- Pics à 6,42 - 6,78 p.p.m. attribués à l'autre hydrogène éthylénique porté par le carbone en α du cyclopropyle.
- Pic à 7,25 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pics de 7,17 à 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 15 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy (1,2,4) thiadiazol 3-yl) méthyle :

On mélange 3,3 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylique, 2,2 g de 3-chlorométhyl 5-phénoxy /1,2,4/ thiadiazole, 1,5 g de carbonate de potassium, 100 mg de 1, 4, 7, 10, 13, 16 hexaoxacyclooctadécane et 50 cm³ de méthyléthylcétone, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 24 heures, concentre à sec sous pression réduite, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre la solution organique à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec

du benzène et obtient 2,84 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényle) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy (1,2,4) thiadiazole 3-yl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- 5 - Absorption à 1731 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
 - Absorptions à 1595, 1510, 1490 cm^{-1} attribuées à C = C et au noyau aromatique.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 1,30 p.p.m. attribué aux hydrogènes des méthyles
 10 geminés.
 - Pics à 1,83 - 2,17 p.p.m. attribués aux hydrogènes en position 3 et en position 1 du cyclopropyle.
 - Pic à 5,23 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$
 - Pics à 6,75 - 7,0 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
 15 - Pic à 7,5 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 16 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényle) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazol-3-yl) méthyle :

- On mélange 4,5 g de 3-chlorométhyl 5-phénoxy /1, 2, 4/
 20 thiadiazole, 3,7 g d'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl-1-propényle) cyclopropane-1-carboxylique, 50 cm³ de méthyléthylcétone, 3,2 g de carbonate de potassium et 0,1 g de 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexaoxacyclooctadécane , porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 18 heures, refroidit, élimine
 25 par filtration l'insoluble résiduel, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant au benzène et obtient 2,2 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2-méthyl 1-propényle) cyclopropane-1-carboxylate de (5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazol-3-yl) méthyle.

30 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1726 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
 - Absorptions à 1596, 1512, 1490 cm^{-1} attribuées à C = C et C ≡ N, conjugués.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 35 - Pics à 1,13 - 1,27 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
 - Pics à 1,47 - 1,57 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle.
 - Pics à 1,68 - 1,7 p.p.m. attribués aux hydrogènes des

méthyles de l'isopropylidène.

- Pics à 1,98 - 2,1 - 2,2 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropyle.
- Pics à 4,85 - 4,98 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pic à 5,8 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CO}_2 \text{CH}_2-$
- Pic à 7,42 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aromatique.

Le 3-chlorométhyl-5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazole utilisé dans les exemples 15 et 16 peut être proposé comme suit :

Dans un mélange de 50 cm³ de benzène et de 10 cm³ de diméthylformamide, on introduit 8,5 g de 3-chloro méthyl-5-chloro /1, 2, 4/ thiadiazole, ajoute 5,8 g de phénate de sodium, agite pendant 24 heures à 20°C, décante, extrait au benzène, sèche et concentre à sec les solutions organiques réunies sous pression réduite et obtient 7,2 g de 3-chlorométhyl 5-phénoxy /1, 2, 4/ thiadiazole.

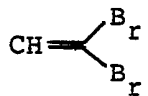
Exemple 17 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthyle :

Dans une solution de 0,8 g de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanol et de 0,8 cm³ de pyridine dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, on introduit à +10°C, une solution de 1,2 g de chlorure de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, agite pendant 2 heures à 20°C, verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare par décantation la phase organique, la concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 0,920 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1745 cm⁻¹ attribuée au carbonyle.
- Absorptions à 1600 cm⁻¹, 1494 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.
- Absorption à 1526 cm⁻¹ attribuée au thiazole.
- Absorptions à 1391, 1381 cm⁻¹ attribuées aux méthyles gemés.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,2 à 1,3 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,81 - 1,90 p.p.m. attribués à l'hydrogène en α du carboxyle.
- Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes de $-\text{CH}_2-$ 
- Pics de 6,55 à 6,72 p.p.m. attribués aux hydrogènes de $-\text{COO}-\underset{\text{I}}{\text{CH}}-\text{CN}$ et de 
- Pic à 7,86 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- 10 - Pic à 7,32 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

Le RS α-cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 17, peut être préparé comme suit :

Stade_A : (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanal

Dans 150 cm³ de benzène on introduit 7 g de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol, introduit en 5 minutes 28 g de bioxyde de manganèse, agite pendant 17 heures à 20°C, élimine l'insoluble par filtration, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,62 g de (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanal.

Spectre IR : (chloroforme)

- Absorptions à 2725 - 1820 cm⁻¹ attribuées au carbonyle aldéhydique.
- 25 - Absorption à 1680 cm⁻¹ attribuée au carbonyle aldéhydique conjugué.
- Absorptions à 1600 cm⁻¹, 1494 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique .
- Absorptions à 1511, 1505 cm⁻¹ attribuées à l'hétérocycle

30 Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 4,17 - 4,33 p.p.m. attribués aux hydrogènes benzyliques.
- Pics à 7,23 - 7,3 p.p.m. attribués aux hydrogènes du phényle.
- Pics à 8,27 - 8,29 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 4 du thiazolé.
- 35 - Pic à 9,92 p.p.m. attribué à l'hydrogène aldéhydique.

Stade B : (RS) α -cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanol

On dissout 0,61 g de cyanure de sodium dans 15 cm³ d'eau, ajoute 1,65 g de (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol préparé comme ci-dessus, introduit à 0°C, goutte à goutte, une solution de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré dans 1,5 cm³ d'eau, agite pendant 3 heures à +5°C, ajoute de l'éther, agite, décante, extrait à l'éther la phase aqueuse, concentre à sec la phase organique, reprend le résidu à l'hexane, isole par essorage le précipité, et obtient 1,05 g de (RS) α -cyano (2-benzyl-5-thiazolyl) méthanol, F = 140°C.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorptions à 1600 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.

- Absorption à 1435 cm⁻¹ attribuée au thiazole.

15 Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 4,3 - 4,2 p.p.m. attribués à l'hydrogène de l'hydroxyle

- Pic à 4,35 p.p.m. attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.

- Pics à 5,65 - 5,75 p.p.m. attribués à l'hydrogène de -CH-OH

20 - Pic à 7,38 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

- Pic à 7,75 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

Exemple 18 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthyle :

25 Dans une solution de 1 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2 H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique, de 0,1 g de diméthylaminopyridine et de 0,89 g de dicyclohexyl carbodiimide dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, on introduit à +10°C une solution de 0,9 g de (RS) α -cyano (2-benzyl 5-thiazolyl) méthanol dans 25 cm³ d'acétate d'éthyle, agite pendant 2 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, lave le filtrat avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec 30 un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (6/4) et obtient 1,18 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2 benzyl 5-thiazolyl) méthyle, F = inférieur à 50°C.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1754 cm^{-1} attribuée à $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{- ester}$
- Absorption à 1683 cm^{-1} attribuée à la thiolactone.
- Absorption à 1638 cm^{-1} attribuée à $\text{C}=\text{C}$
- 5 - Absorptions à $1608, 1497\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique
- Absorption à 1530 cm^{-1} attribuée au thiazole.
- Absorption à 1380 cm^{-1} attribuée aux méthyles geminés.
- Absorption à 700 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 10 - Pics à 1,27 - 1,30 - 1,37 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 1,77 - 2,05 p.p.m. attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
- Pics à 2,83 - 3,44 p.p.m. attribués aux hydrogènes de $\text{-CH}_2\text{-}$
- 15 $\text{CH}_2\text{-S-}$
- Pic à 4,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du benzyle.
- Pics à 6,60 - 6,65 p.p.m. attribués à l'hydrogène de $\text{COO-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CN}$
- Pics à 6,67 - 6,78 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- 20 - Pic à 7,87 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pic à 7,33 p.p.m. attribué à l'hydrogène du phényle.

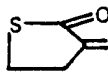
Exemple 19 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-

25 cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle/

- Dans une solution de 0,88 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyle/ cyclopropane-1-carboxylique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl amino pyridine, puis 0,76 g de dicyclohexyl-
- 30 carbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20°C, introduit à +10°C une solution de 0,8gde (RS) α-cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 5 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, lave le filtrat à l'eau, le sèche, le concentre à sec par dis-
- 35 tillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3), obtient 1,14 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-

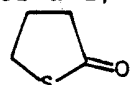
carboxylate de (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle/.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption 1750 cm^{-1} attribuée à la fonction ester
- Absorptions à $1682, 1638\text{ cm}^{-1}$ attribuées à 

- 5 - Absorptions à $1608, 1498, 700\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique.
- Absorption à 1525 cm^{-1} attribuée au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à $1,28 - 1,31 - 1,38\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- 10 - Pics de $1,83\text{ à }2,17\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes en 3 et en 1 du cyclopropyle.
- Pics à $2,83 - 3,5\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes de 
- 15 - Pic à $4,33\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes du méthylène du benzyle.
- Pics à $6,43 - 6,47\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène porté par le même carbone que le CN.
- Pics à $6,65 - 6,75\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène éthylénique.
- 20 - Pic à $7,42\text{ p.p.m.}$ attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pic à $7,3\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes du phényle.

Le (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 19 peut être préparé comme suit :

25 Stade A : (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanal

On opère comme pour la préparation du 2-benzyl 5-thiazolyl méthanal donnée à l'exemple 17, à partir de 0,5 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol dans 10 cm³ de benzène et de 2,1 g de bioxyde de manganèse. On obtient 0,3 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanal, F = 78°C.

Spectre RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à $4,38\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes benzyliques.
- Pic à $7,35\text{ p.p.m.}$ attribué aux hydrogènes du phényle.
- Pic à $8,07\text{ p.p.m.}$ attribué à l'hydrogène en 5 du thiazole.
- 35 - Pic à $10,02\text{ p.p.m.}$ attribué à l'hydrogène aldéhydique.

Stade B : (RS) α -cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol :

On dissout 0,98 g de cyanure de sodium dans 5 cm³ d'eau,

ajoute 2,8 g de (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanal préparé comme ci-dessus, introduit goutte à goutte à 0°C une solution de 2 cm³ d'acide sulfurique concentrée dans 3 cm³ d'eau, agite 2 heures à +5°C, extrait à l'acétate d'éthyle, décante lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu à l'hexane, isole par essorage 2,76 g de (RS) α-cyano (2-benzyl 4-thiazolyl) méthanol, F = 98°C.

Spectre IR (chloroforme)

- 10 - Absorption à 3580 cm⁻¹ attribuée à l'hydroxyle.
 - Absorption à 3550 cm⁻¹ attribuée à l'hydroxyle associé.
 - Absorptions à 1600 - 1592 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique.

Spectre RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 4,3 p.p.m. attribué aux hydrogènes benzyliques.
 15 - Pics à 5,58 - 5,68 p.p.m. attribués à -CH-OH
 - Pic à 7,3 p.p.m. attribué à l'hydrogène du phényle.
 - Pic à 7,38 p.p.m. attribué à l'hydrogène en 5 du thiazole.

Exemple 20 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle :

20 Dans une solution de 0,620 g de (RS) α-cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 6 cm³ de benzène et 0,55 cm³ de pyridine, on introduit goutte à goutte à +10°C, une solution de 0,85 g de chlorure de l'acide (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylique dans 6 cm³ de benzène, agite pendant 2 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, décante, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,03 g de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α-cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle, $n_D^{22} = 1,594$

Spectre IR (chloroforme)

- 35 - Absorption à 1741 cm⁻¹ attribuée à $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - ester
 - Absorptions à 1592, 1542, 1490, 1475 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

- Absorption à 688 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,24 - 1,27 - 1,29 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.

5 - Pics à 6,48 - 6,52 p.p.m. attribués à l'hydrogène de
-COO-CH-

- Pics à 6,6 - 6,7 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.

- Pics à 7,2 - 7,65 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

10 Le RS α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 20 peut être préparé comme suit :

Stade A : (2-phénoxy 5 thiazolyl) méthanal

Dans une solution de 10 g de (2-phénoxy 5 thiazolyl) méthanol dans 250 cm³ de benzène on introduit 40 g de bioxyde
15 de manganèse, agite pendant 5 heures à 40°C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, concentre le filtrat à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 7,7 g de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol, F = 50°C.

20 Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 2730 cm^{-1} attribuée à -CH de l'aldéhyde.

- Absorption à 1670 cm^{-1} attribuée à $\text{C}=\text{O}$ - aldéhyde conjugué

- Absorptions à 1550 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique.

25 - Absorption à 1530 cm^{-1} attribuée au thiazole.

- Absorption à 688 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics de 7,16 à 7,66 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

30 - Pic à 7,9 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

- Pic à 9,83 p.p.m. attribué à - CHO.

Stade B : (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol :

Dans une solution de 0,6 g de cyanure de sodium dans 10 cm³ d'eau, on introduit à +15°C une solution de 1,7 g de
35 (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanal dans 6 cm³ d'éther, agite, introduit goutte à goutte à +5°C, une solution de 1 cm³ de solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique dans 0,8 cm³

d'eau, agite pendant 2 heures à +10°C, sépare la phase étherée par décantation, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 1,15 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1665 cm^{-1} attribuée à $\text{C}=\text{O}$
- Absorption à 3580 cm^{-1} attribuée à OH
- 10 - Absorption à 3560 cm^{-1} attribuée à OH associé.
- Absorptions à 1590 cm^{-1} , 1545 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} attribuées à $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$ et au noyau aromatique.
- Absorption à 688 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 15 - Pic à 5,57 p.p.m. attribué à l'hydrogène de $-\text{CH}-\text{O}-$
- Pic à 5,33 p.p.m. attribué à l'hydrogène de $-\text{OH}$
- Pics de 7,0 à 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 21 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano 2-phénoxy 5-thiazolyl/ méthyle :

Dans 10 cm³ de chlorure de méthylène on introduit 1,07 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique, 0,1 g de diméthyl amino pyridine et 0,98 g de dicyclohexyl carbodiimide, agite, ajoute, goutte à goutte à +10°C, 1,1 g d'une solution de 1,1 g de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthanol dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 17 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave le filtrat à l'eau, le sèche, le concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 1,25 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3-/(dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle/, F = 80 à 100°C.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1746 cm^{-1} attribuée au carbonyle.
- Absorption à 1678 cm^{-1} attribuée au carbonyle de la thio-lactone.

- Absorption à 1633 cm^{-1} attribuée à $\text{C}=\text{C}$ -
- Absorptions à $1592, 1542, 1471\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 5 - Pics à $1,27 - 1,30 - 1,37\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à $1,66 - 2,05\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes du cyclopropyle.
- Pics de $2,89$ à $3,44\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes de
- 10 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$
- Pics à $6,54 - 6,55\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène de $\text{COO}-\underset{\text{CN}}{\text{CH}}$
- Pics à $6,7 - 6,8\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pics à $7,22 - 7,48\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes du noyau aromatique et au thiazole.

- 15 Exemple 22 : (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle :

Dans une solution de $1,05\text{ g}$ de chlorure de l'acide (1R,3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylique

20 dans 20 cm^3 de chloroforme on introduit $0,7\text{ g}$ de (R,S) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol, agite pendant 15 minutes à 20°C , introduit goutte à goutte à 0°C , $1,1\text{ cm}^3$ de pyridine, agite pendant 24 heures à 20°C , verse dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, concentre la phase organique à

25 sec, chromatographie sur silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient $1,16\text{ g}$ de (1R, 3R) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo éthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle.

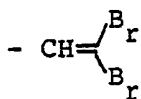
Spectre IR (chloroforme)

- 30 - Absorption à 1740 cm^{-1} attribuée à $\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{ester}$
- Absorptions à $1590, 1507, 1485\text{ cm}^{-1}$ attribuées au noyau aromatique et au thiazol.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 35 - Pics à $1,22 - 1,28\text{ p.p.m.}$ attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à $6,31 - 6,45\text{ p.p.m.}$ attribués à l'hydrogène de $-\text{COO}-\underset{\text{CN}}{\text{CH}}$.

- Pics à 6,61 - 6,75 p.p.m. attribués à l'hydrogène de



- Pic à 7,1 attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pics à 7,17 - 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes du noyau

5 aromatique.

Le (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol utilisé dans l'exemple 22 peut être préparé comme suit :

Stade A : (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanal :

Dans une solution de 4,6 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl)
10 méthanol on introduit 19,1 g de bioxyde de manganèse, agite pendant 17 heures à 40°C, puis pendant 3 heures à 60°C, élimine par filtration l'insoluble résiduel, concentre à sec sous pression réduite le filtrat, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et
15 d'acétate d'éthyle (8/2) et obtient 2,6 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanal ; F = 63°C.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorptions à 2765 ; 1840 cm^{-1} attribuées à OH de l'aldéhyde.
- Absorption à 1701 cm^{-1} attribuée à $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - aldéhyde

20 - Absorptions à 1592, 1514, 1488 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

- Absorption à 688 cm^{-1} attribuée au phényle (déplacement).

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pic à 7,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du noyau aroma-
25 tique.

- Pic à 7,7 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pic à 9,78 p.p.m. attribué à l'hydrogène aldéhydique.

Stade B : (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol

Dans une solution de 0,85 g de cyanure de sodium, dans
30 5 cm³ d'eau, on introduit à +10°C, 2,4 g de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanal en solution dans 10 cm³ d'éther, agite pendant 10 minutes, introduit goutte à goutte à 0°C, un mélange de 2 cm³ de solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique, et de 3 cm³ d'eau, agite pendant 2 heures à 0°C, sépare la
35 phase organique par décantation, la lave à l'eau, la sèche,

la concentre à sec, reprend le résidu par de l'éther isopropylique, essore le précipité, le sèche et obtient 2,28 g de RS α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol.

Spectre IR (chloroforme)

- 5 - Absorption à 3580 cm^{-1} attribuée à l'hydroxyle.
 - Absorption à 3550 cm^{-1} attribuée à l'hydroxyle associé.
 - Absorptions à 1590, 1504, 1487 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- 10 - Pic à 4,08 p.p.m. attribué à l'hydrogène du -OH
 - Pic à 5,41 p.p.m. attribué à l'hydrogène de $\text{CH} - \text{OH}$
 - Pic à 7,33 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.
 - Pic à 7,0 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.

Exemple 23 : (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H)

- 15 thiénylidène)méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (R,S) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle :

Dans une solution de 0,75 g d'acide (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H)-thiénylidène) méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 0,1 g de diméthyl amino pyridine, puis 0,64 g de dicyclohexylcarbodiimide, agite pendant 15 minutes à 20°C, introduit goutte à goutte à 10°C, 0,7 g de RS α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthanol, agite pendant 24 heures à 20°C, élimine par filtration l'insoluble formé, lave à l'eau le filtrat, le sèche, le concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant sur un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (7/3) puis par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 0,51 g de (1R, 3S) 2,2-diméthyl 3 /dihydro 2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de (RS) α -cyano (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle.

Spectre IR (chloroforme)

- Absorption à 1742 cm^{-1} attribuée à $\text{C} - \text{ester}$
 $\text{C} = \text{O}$
 - Absorption à 1675 cm^{-1} attribuée à la thiolactone.
 - Absorption à 1630 cm^{-1} attribuée à $-\text{C} = \text{C}-$, conjuguée.
 35 - Absorptions à 1590, 1505, 1483 cm^{-1} attribuées au noyau aromatique et au thiazole.

Spectre de RMN (deutéro chloroforme)

- Pics à 1,30 - 1,37 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles geminés.
- Pics à 6,33 - 6,42 p.p.m. attribués à l'hydrogène de
- 5 - CH - CN
- Pics à 6,68 - 6,83 p.p.m. attribués à l'hydrogène éthylénique.
- Pic à 7,12 p.p.m. attribué à l'hydrogène thiazolique.
- Pic vers 7,38 p.p.m. attribué aux hydrogènes du phényle.

10 Exemple 24 : Préparation d'un concentré émulsifiable :

On effectue un mélange homogène de :

- Produit de l'exemple 1 : 0,25 g
- Butoxyde de pypéronyle : 1 g
- Tween 80 : 0,25 g
- 15 - Topanol A : 0,1 g
- Eau : 98,4 g

Exemple 25 : Préparation d'un concentré émulsifiable :

On mélange intimement :

- Produit de l'exemple 3 : 0,015 g
- 20 - Butoxyde de pipéronyle : 0,5 g
- Topanol A : 0,1 g
- Xylène : 99,385 g

Exemple 26 : Préparation d'une composition fumigène :

On mélange d'une façon homogène :

- 25 - Produit de l'exemple 8 : 0,25 g
- Poudre de tabu : 25 g
- Poudre de feuilles de cèdre : 40 g
- Poudre de bois de pin : 33,75 g
- Vert brillant : 0,5 g
- 30 - p-nitrophénol : 0,5 g

Exemple 27 : Composition vétérinaire à usage ixodicide :

- Composé de l'exemple 8 : 4 g
- Butoxyde de pipéronyle : 2,5 g
- Polysorbate 80 : 10 g
- 35 - Triton 100 : 25 g
- Acétate de tocophérol : 1 g
- Alcool éthylique : 100 cm³

Etude de l'activité insecticide des composés des exemples:
Etude de l'effet létal des composés des exemples 1 à 23 sur
mouches domestiques :

Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles
5 de souche sensible aux pyréthriinoïdes, élevées à 22 - 23°C et
60 - 65 % d'humidité relative et âgées de 4 à 5 jours. On
opère par application topique de 1 µl de solution acétonique
sur le thorax dorsal des insectes à l'aide du micro manipula-
teur d'Arnold. On utilise 50 individus par dose du produit à
10 tester. On effectue le contrôle de mortalité vingt-quatre
heures après traitement.

Les tests sont effectués en utilisant le butoxyde de
pipéronyle comme synergisant dans la proportion de 10 pour
1 en poids de produit à tester.

15 Dans ces conditions le composé de l'exemple 6 présente
une DL₅₀ de 14,5 nanogrammes par insecte, le produit de l'exem-
ple 16 possède une DL₅₀ de 17,1 nanogrammes par insecte. Les
composés des autres exemples présentent également une activité
intéressante dans ce même test.

20 Etude de l'effet létal des composés des exemples 1 à 23
sur larves de Spodoptera littoralis :

Les essais sont effectués par application topique d'une
solution acétonique à l'aide du micro manipulateur d'Arnold
sur le thorax dorsal des larves. On utilise 15 larves par dose
25 de produit à tester. Les larves utilisées sont des larves du
quatrième stade larvaire, c'est-à-dire âgées d'environ 10 jours
lorsqu'elles sont élevées à 24°C et 65 % d'humidité relative.
Après traitement, les individus sont placés sur un milieu nutri-
tif artificiel (milieu de Poitout).

30 On effectue le contrôle de mortalité 48 heures après
traitement.

Les résultats expérimentaux obtenus sont les suivants (ex-
primés en DL₅₀ en nanogramme par insecte)

Composé de l'exemple 2 : DL₅₀ = 20,4
35 Composé de l'exemple 5 : DL₅₀ = 6,0
Composé de l'exemple 6 : DL₅₀ = 26,6
Composé de l'exemple 9 : DL₅₀ = 59,2
Composé de l'exemple 10: DL₅₀ = 22,5
Composé de l'exemple 13: DL₅₀ = 9,2

Composé de l'exemple 15 : $DL_{50} = 60,2$

Composé de l'exemple 21 : $DL_{50} = 44,5$

Composé de l'exemple 23 : $DL_{50} = 67,6$

Les composés des autres exemples présentent également
5 une activité intéressante dans ce même test.

Etude de l'activité des produits des exemples 1 à 23 sur
larves d'Epilachna Varivestris :

Les essais sont effectués par application topique de
manière analogue à celle utilisée pour les mouches et les
10 larves de Spodoptera. On utilise des larves de l'avant dernier
stade larvaire et après traitement les larves sont alimentées
par des plants de haricots. On effectue le contrôle de morta-
lité 72 heures après traitement.

Les résultats expérimentaux exprimés en DL_{50} , en nano-
15 grammes par insecte, sont les suivants :

Composé de l'exemple 2 : $DL_{50} = 20,1$

Composé de l'exemple 6 : $DL_{50} = 26,8$

Composé de l'exemple 8 : $DL_{50} = 12,5$

Composé de l'exemple 12 : $DL_{50} = 7,2$

20 Composé de l'exemple 13 : $DL_{50} = 14,5$

Composé de l'exemple 15 : $DL_{50} = 14,4$

Les composés des autres exemples présentent également
une activité insecticide intéressante dans ce même test.

Etude de l'activité de choc sur mouche domestique :

25 Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles
âgées de 4 à 5 jours. On opère par pulvérisation directe en
cylindre de Kearns et March en utilisant comme solvant un
mélange d'acétone (5 %) et d'Isopar L (solvant pétrolier)
(quantité de solvant utilisée 2 ml en une seconde). On utilise
30 50 insectes par dose. On effectue les contrôles toutes les
minutes jusqu'à 10 minutes, puis à 15 minutes et l'on déter-
mine le KT 50 par les méthodes habituelles.

Les résultats expérimentaux exprimés en minutes (KT 50)
sont les suivants :

35 Composé de l'exemple 2 : 3,0

Composé de l'exemple 3 : 2,7

Composé de l'exemple 4 : 6,2

- Composé de l'exemple 5 : 5,3
Composé de l'exemple 6 : 5,3
Composé de l'exemple 7 : 3,5
Composé de l'exemple 10 : 8,7
5 Composé de l'exemple 12 : 5,9
Composé de l'exemple 13 : 5,5
Composé de l'exemple 15 : 3,9
Composé de l'exemple 18 : 6,0
Composé de l'exemple 19 : 5,4
10 Composé de l'exemple 22 : 7,0
Composé de l'exemple 23 : 4,7

Les composés des autres exemples possèdent également un effet d'abattage intéressant.

Etude de l'activité sur Tetranychus Urticae :

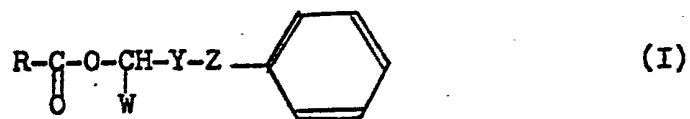
15 Essai adulticide :

On utilise des plants de haricots comportant deux feuilles qui sont traitées au pistolet Fisher à différentes doses des produits à tester. Après séchage ces plants sont infestés à raison de 25 femelles de Tetranychus Urticae par feuilles
20 et maintenus à 22 - 23°C, 60 - 65 % d'HR sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24 heures et 48 heures après traitement.

Notamment les produits des exemples 6 et 10 présentent une bonne activité adulticide dans ce test.

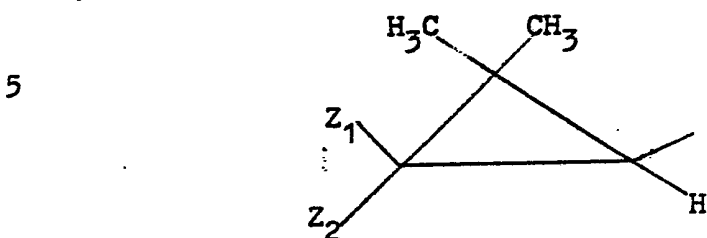
REVENDICATIONS

1) - Les composés de formule générale (I)



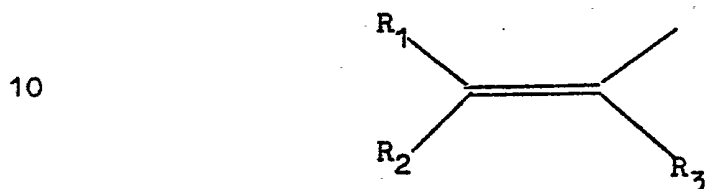
formule dans laquelle :

1) ou bien R représente un radical



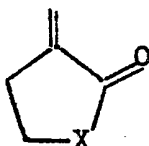
dans lequel

- ou bien Z_1 et Z_2 représentent chacun un radical méthyle
- ou bien Z_1 représente un atome d'hydrogène et
- soit Z_2 représente un radical



dans lequel

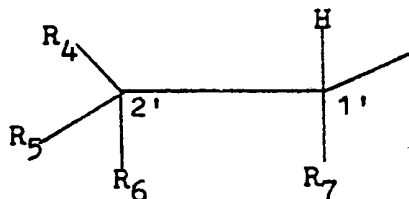
- a) R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou forment ensemble un radical cycloalcoyle ren-
- 15 fermant de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical



dans lequel la cétone est en α par rapport à la double liaison et dans lequel X représente un atome d'oxygène, de soufre ou

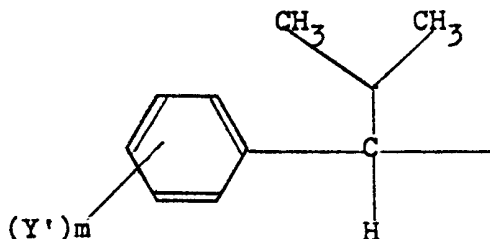
un radical NH, R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou

b) R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical alcoyloxy carbonyle, R_3 représente un atome d'hydrogène
5 - soit Z_2 représente un radical



dans lequel R_4 , R_5 , R_6 et R_7 identiques ou différents représentent chacun un atome d'halogène,

2) ou bien R représente un radical

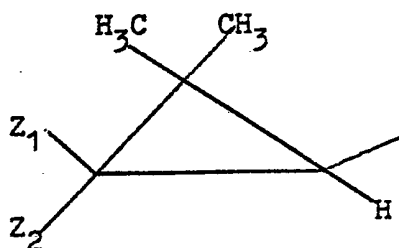


dans lequel Y' en position quelconque sur le noyau benzénique représente un atome d'halogène, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, m représentant le nombre 0, 1 ou 2,

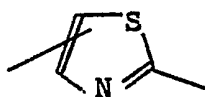
15 W représente un atome d'hydrogène ou un radical CN, Z représente un groupe $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène, le groupement Z étant lié à l'atome de carbone compris entre l'atome d'azote et l'atome de soufre du radical Y, Y représente un radical thiazole ou thiadiazole dont la liaison avec $-CH-$ peut se
W

20 trouver à l'une des positions disponibles de ce radical, à l'exception des 2,2-diméthyl 3-(2,2-di X éthenyl cyclopropane-1-carboxylate de α - W (2-benzyl 4-thiazolyl) méthyle dans lesquels X représente méthyle ou halogène et W représente H ou CN, lesdits composés de formule (I) pouvant être
25 sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles.

2) - Sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule générale (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisés en ce que R représente un radical

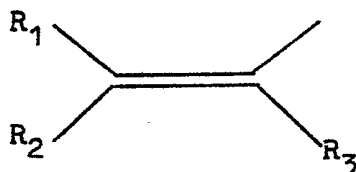


formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical

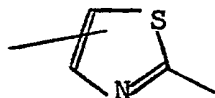


et Z représente de l'oxygène.

3) - Sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule générale (I), tels que définis à l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que Z_1 représente un atome d'hydrogène et Z_2 représente



W , R_1 , R_2 , R_3 conservant les significations précitées, W représente un atome d'hydrogène, Y représente un radical



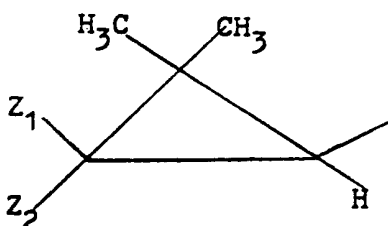
15 et Z représente de l'oxygène.

4) - Sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule générale (I), tels que définis à la revendication 3, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent des atomes d'halogène R_3 étant alors un atome d'hydrogène.

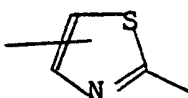
20 5) - Sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule générale (I), tels que définis à la revendication 4, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent des atomes de brome.

6) Sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles les

composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisés en ce que R représente un radical



formule dans laquelle Z_1 et Z_2 conservent les significations précitées, W représente un radical $-C\equiv N$, Y représente un radical



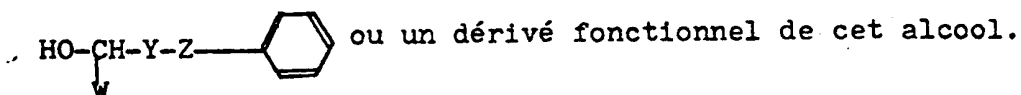
et Z représente de l'oxygène.

7) - Les composés de formule générale (I) dont les noms suivent :

- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 4-thiazolyl) méthyle;
- le (1R,3R)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;
- 15 - le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(cyclopentylidène méthyl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle;
- le (1R,3S)-2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromoéthényl) cyclopropane-1-carboxylate de (2-phénoxy 5-thiazolyl) méthyle.

8) - Procédé de préparation des composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule $R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$, formule dans laquelle

R conserve les significations de la revendication 1, ou un dérivé fonctionnel de cet acide avec un alcool de formule



- 25 9) - Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide est un chlorure d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte.
- 10) - Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de l'acide sur l'alcool
- 30 en présence d'une base tertiaire pour obtenir l'ester désiré.

- 11) - Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide, sur l'alcool convenable, en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylaminopyridine au sein d'un solvant organique pour obtenir
5 l'ester désiré.
- 12) - Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide sur l'alcool convenable en présence d'éther couronne, pour obtenir l'ester désiré.
- 13) - Compositions insecticides caractérisées en ce qu'elles
10 renferment comme principe actif l'un au moins des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 14) - Compositions acaricides caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I) tel que défini à la revendication 1.
- 15 15) - Compositions nématocides caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I), tel que défini à la revendication 1.
- 16) - Compositions antifongiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active un au moins des composés de
20 formule générale (I), tel que défini à la revendication 1.
- 17) - Compositions pharmaceutiques à usage vétérinaire utilisées dans la lutte contre les affections provoquées par les acariens, caractérisées en ce qu'elles contiennent, comme matière active, un au moins des composés de formule générale (I),
25 tel que défini à la revendication 1.
- 18) - Compositions destinées à l'alimentation animale caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un aliment composé, équilibré, pour animal et qu'elles renferment en outre, un au moins des composés de formule générale (I), tel que défini à
30 la revendication 1.
- 19) - Compositions répulsives vis-à-vis des acariens parasites des végétaux, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif, un au moins des composés (I), tel que défini à la revendication 1.
- 35 20) - Associations douées d'activité insecticide, acaricide, fongicide, ou nématocide caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active d'une part un au moins des composés de formule générale (I), selon la revendication 1, et d'autre part un au moins des esters pyréthrinoïdes choisis
40 dans le groupe constitué, soit par les esters d'alléthrolone,

d'alcool 3, 4, 5,6-tétrahydrophtalimido méthylique,
d'alcool 5-benzyl-3-furyl méthylique, d'alcool

3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano 3-phénoxy
benzyliques des acides chrysanthémiques, soit par les esters
5 d'alcools 5-benzyl 3-furyle méthylique des acides 2,2-diméthyl 3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidèneméthyl) cyclopropane-
1-carboxyliques, soit par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzyliques des acides
2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl) cyclopropane-1-carboxy-
10 liques, soit par les esters d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzylique d'acide 2,2-diméthyl 3-(2-dibromovinyl) cyclopropane-
1-carboxyliques, soit par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'acides 2-parachlorophényl 2-isopropyl acétiques,
soit par les esters d'alléthrolone, d'alcool 3, 4, 5,6-tétrahydrophtalimidométhylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique,
15 d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools α -cyano 3-phénoxy benzyliques, des acides 2,2-diméthyl 3-(1',2',2',2'-tétrahalo) cyclopropane-1-carboxyliques dans lesquels "halo" représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, étant
20 entendu que les composés I peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères, ainsi que les copules acides et alcools des esters pyréthrinoides.

21) - Compositions insecticides telles que définies à la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles contiennent outre le
25 ou les principes actifs, au moins un agent synergisant.