

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 5 juin 1985.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 12 décembre 1986.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : Groupement économique dit : CENTRE
INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
C.I.R.D. — FR.

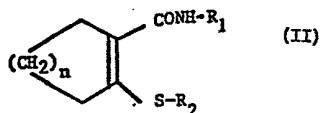
72 Inventeur(s) : Jean Maignan, Serge Restle et Michel
Colin.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Michel Nony.

54 Alkyl ou aralkyl thio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 et leurs sulfoxydes, leurs procédés de préparation et leur
application à la synthèse de tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4, ones-3.

57 Composés de formule



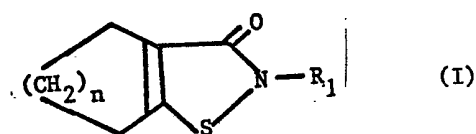
dans laquelle :

- n est 1 ou 2;
- R_2 représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical aralkyle; et
- R_1 représente notamment —H, alkyle, alkényle, cycloal-
kyle, etc. et les sulfoxydes desdits composés; leur préparation
et leur utilisation dans la synthèse des tri- et tétraméthylène-
4,5 isothiazoline-4 ones-3.

La présente invention a pour objet de nouveaux composés appartenant à la classe des alkyl ou aralkylthio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1, et leurs sulfoxydes, leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3.

Les tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3, décrites dans le brevet français n°80.22278, sont des composés présentant une excellente activité antibactérienne et antifongique, agissant non seulement sur les bactéries Gram⁺, mais également sur les bactéries Gram⁻ ainsi que sur les levures et moisissures.

Ces composés répondent essentiellement à la formule générale suivante :



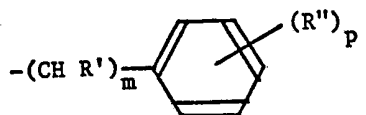
dans laquelle :

n est 1 ou 2, et

R₁ représente :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de 1 à 12 atomes de carbone,
- (iii) un radical alkényle de 3 à 6 atomes de carbone,
- (iv) un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

et (v) un radical de formule :



dans laquelle :

m est 0 ou 1

p est 1 ou 2

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

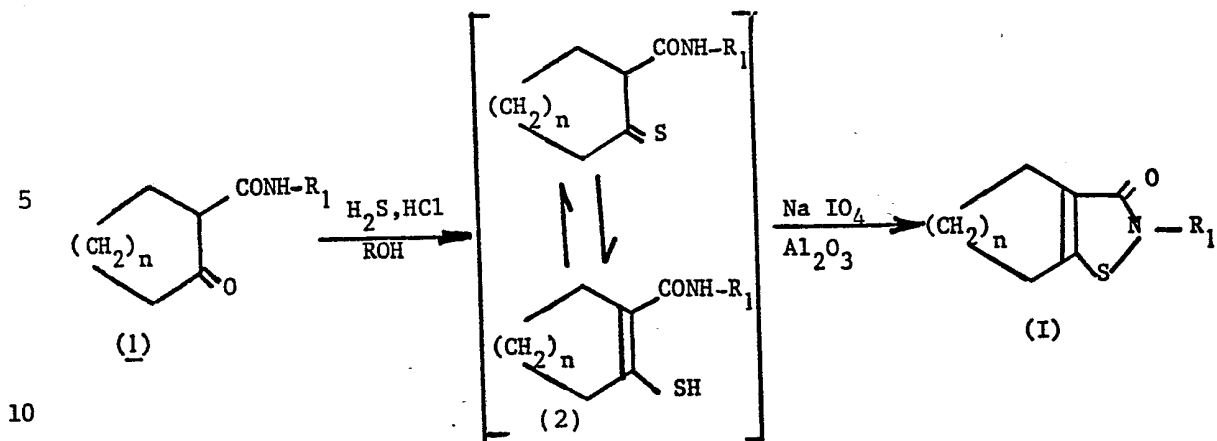
et

R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

NO₂, -CF₃ ou un atome d'halogène,

et leurs sels d'un acide minéral ou organique.

Selon le brevet français n° 80.22278, les tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 de formule (I) sont obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



Ce procédé donne de bons résultats quant au rendement final mais présente l'inconvénient d'être difficilement transposable au plan industriel.

15 La première étape de ce procédé, à savoir l'obtention des carbamoyl-2 thiocyclanones (2) à partir des carbamoyl-2 cyclanones (1) nécessite en effet l'emploi d'hydrogène sulfuré et d'acide chlorhydrique gazeux, ce qui indépendamment des dangers dus aux manipulations de ces substances provoque, dans certaines conditions, la précipitation d'amides sous

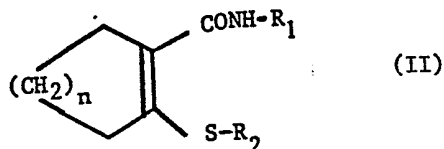
20 forme de chlorhydrates de sorte que la réaction peut être incomplète.

Par ailleurs, la deuxième étape qui consiste en une réaction de cyclisation des carbamoyl-2 thiocyclanones (2) intermédiaires est réalisée en présence de métapériodate de sodium fixé sur alumine acide, ce qui peut rendre particulièrement dangereuse cette réaction lorsqu'elle est effectuée sur des

25 quantités importantes.

Après différentes études, on a constaté que les alkyl ou aralkyl thio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 constituaient des intermédiaires facilement accessibles et particulièrement appropriés pour la préparation, à grande échelle, des tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3.

30 La présente invention a donc pour objet les alkyl ou aralkyl thio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 répondant à la formule générale suivante :



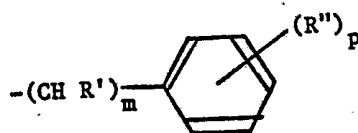
dans laquelle :

n est 1 ou 2

40 R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical aralkyle,

et R_1 représente :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle, linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone,
- (iii) un radical alkényle de 3 à 6 atomes de carbone,
- (iv) un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- et (v) un radical de formule:



dans laquelle :

m est 0 ou 1,

p est 1 ou 2,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

et R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

NO_2 , $-\text{CF}_3$ ou un atome d'halogène,

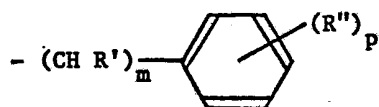
et les sulfoxydes des composés de formule (II).

Par radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone, on doit entendre un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, hexyle, octyle ou dodécyle.

Comme radicaux alkényles ayant de 3 à 6 atomes de carbone on peut notamment citer le radical allyle et le radical butèn-2 yle.

Par radical cycloalkyle, on doit entendre un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Lorsque R_1 représente un radical de formule :



celui-ci peut être un radical phényle, p-chlorophényle, dichloro-2,4 phényle, benzyle, p-chlorobenzyle ou dichloro-2,4 benzyle.

Comme radical aralkyle préféré, on doit tout particulièrement citer le radical benzyle.

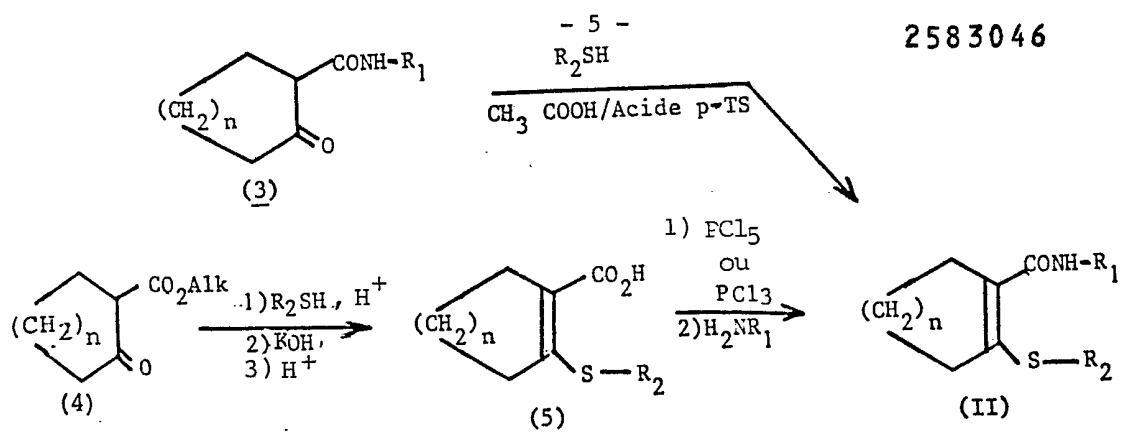
Parmi les composés selon l'invention de formule (II) susceptibles de constituer des produits de départ ou des intermédiaires dans la synthèse des tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 on peut en particulier citer les suivants :

	Composés N°	n	R ₁	R ₂
5	1) benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	H	-CH ₂ C ₆ H ₅
	2) N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅
10	3) N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ C ₆ H ₅
	4) N-butyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-nC ₄ H ₉	-CH ₂ C ₆ H ₅
15	5) N-isopropyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-isoC ₃ H ₇	-CH ₂ C ₆ H ₅
	6) N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-nC ₈ H ₁₇	-CH ₂ C ₆ H ₅
20	7) N-dodécyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-C ₁₂ H ₂₅	-CH ₂ C ₆ H ₅
	8) N-cyclohexyl benzylthio-2 cyclopentène -1 carboxamide-1	1	-C ₆ H ₁₁	-CH ₂ C ₆ H ₅
25	9) N-p-chlorophényl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-C ₆ H ₄ p-Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅
35	10) N-p chlorobenzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-CH ₂ C ₆ H ₄ p-Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅
40	11) N-dichloro-2, '4' benzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1	1	-CH ₂ C ₆ H ₃ Cl ₂	-CH ₂ C ₆ H ₅

et les sulfoxydes de ces composés.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (II) tels que définis ci-dessus.

Ces composés peuvent être obtenus par l'une ou l'autre des deux voies de synthèse représentées par le schéma réactionnel suivant :



Alk = radical alkyle inférieur

La première voie de synthèse consiste à traiter à température ordinaire et sous agitation une carbamoyl-2 cyclanone (3) par un alkyl ou aralkylmercaptan, comportant un proton libre en α de la fonction thiol, en milieu acide, de préférence en milieu acide acétique/p-toluènesulfonique.

Les carbamoyl-2 cyclanones (3), de départ, sont obtenues soit par la méthode décrite par Ch. BISCHOFF et H. HERMA, J.F. Prakt. Chemie 318 773-778 (1976) lorsque $R_1 = H$, soit par la méthode décrite par S. HUNIG et al., Chem. Ber. 95, 926-936 (1962) lorsque $R_1 \neq H$.

La deuxième voie de synthèse consiste à traiter une cyclanone carboxylate d'alkyle (4) en milieu acide par un alkyl ou aralkylmercaptan tel que défini ci-dessus et à saponifier in-situ la fonction ester en vue d'obtenir l'acide alkyl ou aralkylthio-2 cycloalkène-1 carboxylique-1 de formule (5) avec un rendement supérieur à 80%.

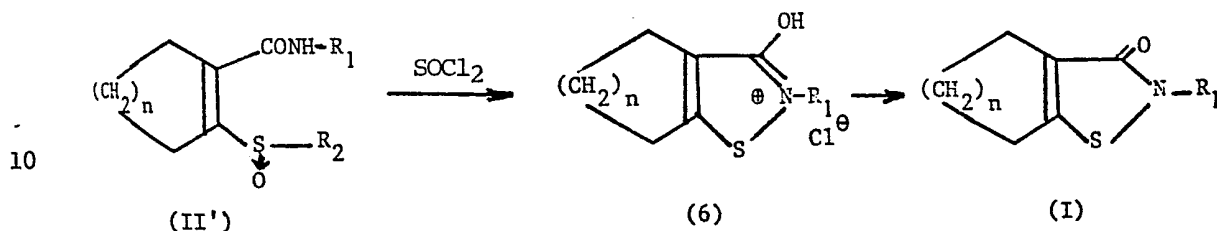
Ce dernier est transformé en chlorure d'acide correspondant puis amidifié in-situ en faisant réagir, éventuellement en présence de triéthylamine, une amine primaire de formule $R_1 NH_2$. Lorsque la réaction est réalisée sans triéthylamine, on utilise alors un excès de l'amine primaire.

Cette dernière méthode est particulièrement préférée car elle est réalisée à partir de produits facilement disponibles tels que les cyclopentanone ou cyclohexanone carboxylates d'alkyle et, par ailleurs, l'intermédiaire de formule (5) permet d'accéder rapidement et avec de bons rendements aux composés de formule (II) avec différentes significations du radical R_1 .

Les sulfoxydes des composés de formule (II) sont obtenus par action de l'acide m-chloroperbenzoïque ou par action de l'eau oxygénée en milieu acide, la réaction étant alors soit conduite dans l'acide formique pour les amides les plus polaires, soit dans un mélange de chlorure de méthylène contenant environ 20% en volume d'acide formique pour les amides les moins polaires.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 de formule (I) telle que définie précédemment à partir des alkyl ou aralkyl thio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 de formule (II).

5 Ce procédé peut être représenté par le schéma réactionnel suivant :



15 La réaction de cyclisation des sulfoxydes de formule (II') en vue d'obtenir les chlorhydrates des tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 de formule (6) est de préférence conduite dans un solvant organique tel que par exemple le chlorure de méthylène en présence d'un chlorure d'acide tel que le chlorure de thionyle.

20 Ces chlorhydrates sont particulièrement stables et peuvent être conservés durant de longues périodes sans conditions particulières de stockage.

Par traitement des chlorhydrates à l'aide d'une base minérale ou organique, on libère les tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 sous forme de bases. Pour les chlorhydrates très lipophiles plusieurs lavages à l'eau d'une solution du chlorhydrate dans le chlorure de méthylène suffisent à déplacer l'acide chlorhydrique.

25 Par le procédé tel que décrit ci-dessus les tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 suivantes ont été obtenues :

- Triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- Méthyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- 30 - Ethyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- n-butyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- Isopropyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- Octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- Dodécyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- 35 - Cyclohexyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- p-chlorophényl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
- Dichloro-2',4' benzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

40 Comme décrit dans le brevet français n° 80.22278, les tri et tétraméthylène-4,5 isothiazolinone-4 ones-3 de formule (I) dans lesquels le

radical R_1 représente soit un radical mono ou dihydroxyalkyle, soit un radical carbamoyl N-substitué sont de préférence préparées en faisant réagir respectivement, en catalyse basique, un oxirane (substitué ou non) ou un isocyanate N-substitué sur la tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de préparation des alkyl et aralkyl thio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 de formule (II), ainsi que plusieurs exemples de préparation des tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3.

I - Préparation des alkyl et aralkylthio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1 de formule I

EXEMPLE 1

Préparation du benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde (Formule II avec $R_1 = H$ et $R_2 = -CH_2C_6H_5$)

a) Benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une solution agitée à la température ordinaire, sous atmosphère inerte, de 381g de cyclopentanone carboxamide-2 et de 570g d'acide p- toluène sulfonique (monohydrate) dans 2.500cm³ d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 360cm³ de benzylmercaptop.

Le mélange réactionnel est alors abandonné une nuit à la température ordinaire. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite, puis versée dans l'eau. La suspension obtenue est amenée à pH d'environ 5 par addition de bicarbonate de soude. Le produit est alors essoré, lavé deux fois à l'eau puis séché. On obtient 550g de benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs.

Le spectre ¹H de R.M.N. correspond à la structure attendue.

b) Benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une solution agitée à 0° de 480g de benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu ci-dessus dans 2000cm³ d'acide formique, on ajoute goutte à goutte 216cm³ d'eau oxygénée à 30%. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité à une température comprise entre 20 et 30°C. La réaction d'oxydation est suivie en chromatographie couche mince (C.C.M.). Lorsque la totalité du thioéther est transformée en sulfoxyde correspondant, la solution est concentrée puis versée dans l'eau. Le produit précipite et la suspension obtenue est neutralisée par addition de soude 5N. Le solide est essoré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché, et divisé par agitation dans un mélange d'un litre d'éther et 300cm³ d'acétonitrile.

Les cristaux sont essorés, puis séchés et on obtient 450g de benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 174°C.

Les spectres ^1H R.M.N. et infra rouge correspondent à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$
 Calc. C : 62,62 H : 6,06 N : 5,62 S : 12,86
 5 Tr. 62,15 6,08 5,55 12,74

EXEMPLE 2

Préparation du N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1
 et de son sulfoxyde (formule II avec $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$ et $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)
 10 a) Acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1

Dans une solution agitée de 1 litre de benzylmercaptan et de 1,250Kg
 de cyclopentanone carboxylate d'éthyle dans 2 litres d'alcool absolu, on fait
 passer un courant de gaz chlorhydrique. La réaction est exothermique et on
 contrôle la température de façon à la maintenir inférieure à 40°C en réglant
 15 le débit de gaz chlorhydrique. Une demi-heure après on a absorbé environ 300g
 d'acide chlorhydrique.

L'agitation est maintenue environ une heure et on vérifie par
 chromatographie couche mince (C.C.M.) que la cyclopentanone carboxylate
 d'éthyle est totalement transformée en thioéther correspondant. On constate
 20 alors la formation de deux phases, la phase inférieure correspondant au
 produit de condensation.

On introduit alors, à la température ordinaire, 1Kg de potasse
 solubilisée dans 1,5 litre d'eau. Le mélange est porté à une température
 comprise entre 70 et 75°C jusqu'à ce que l'ensemble du milieu réactionnel
 25 devienne homogène et jusqu'à disparition totale en C.C.M. du produit de
 condensation, ce qui nécessite environ 2 heures.

Au mélange, refroidi vers 0°C , on ajoute alors 2 litres d'acide
 chlorhydrique 5N, puis 2 litres d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à
 l'eau puis avec 1 litre d'alcool glacé et enfin séché sous pression réduite.
 30 On obtient 1,6Kg d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1, sous
 forme de cristaux blancs. Point de fusion : 233°C .

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$
 Calc. C : 66,63 H : 6,02 O : 13,66 S : 13,68
 Tr. 66,88 5,97 13,90 13,59

b) N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une suspension agitée à la température ordinaire sous atmosphère
 inerte de 234,32g d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu
 ci-dessus, dans 1,5 l de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute rapidement
 40 87cm^3 de trichlorure de phosphore. L'addition terminée, le mélange est porté

sous reflux pendant 3h30. Après refroidissement à 0°C, le chlorure d'acide cristallise et à la suspension obtenue on ajoute un excès de méthylamine en solution aqueuse (375cm³ d'une solution à 40%).

La réaction est très exothermique. Une heure après la fin de l'introduction on vérifie en C.C.M. que la réaction est terminée.

La phase de chlorure de méthylène est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est éliminé sous pression réduite. Par refroidissement le produit cristallise et est dispersé sous agitation dans 400cm³ d'éther. Le N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène carboxamide-1 est essoré puis séché. On obtient 177g d'amide brut dont le spectre de ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

c) N-méthyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une solution de 166,3g de N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu ci-dessus, dans 1,5 l de chlorure de méthylène agitée à 0°C sous atmosphère inerte, on ajoute par portions 132g d'acide m-chloro perbenzoïque.

Lorsque la totalité du thio éther de départ est transformée en sulfoxyde correspondant, la solution est lavée deux fois par une solution aqueuse de bisulfite de sodium, une fois au bicarbonate de sodium puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée. Par recristallisation du produit obtenu dans 300cm³ de toluène on isole 81g du sulfoxyde attendu.

Au filtrat agité on ajoute 700cm³ d'éther isopropylique et on récupère à nouveau 70g de sulfoxyde.

La N-méthylbenzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 est un produit blanc de point de fusion : 128°C. Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₁₄ H₁₇ N O₂ S

Calc : C:63,85 H:6,51 N:5,32 O:12,15 S:12,17

Tr. : 63,78 6,46 5,29 12,40 12,01

EXEMPLE 3

Préparation du N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde (formule II avec R₁ = -C₂H₅ et R₂ = -CH₂C₆H₅)

a) N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 (b), 234g d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu à l'exemple 2(a) sont traités par 87cm³ de trichlorure de phosphore. Au chlorure d'acide formé on ajoute ensuite 600cm³ d'une solution aqueuse à 33% d'éthylamine.

La phase organique est ensuite traitée comme dans l'exemple 2(b) et on obtient 189g de N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène carboxamide brut que l'on recristallise dans le toluène. On isole ainsi 152g de cristaux blancs dont le spectre ^1H R.M.N. correspond à la structure attendue.

5 b) N-éthyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

95g de N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu ci-dessus sont traités dans 550cm³ d'acide formique par 37cm³ d'eau oxygénée (110 vol.) à une température d'environ 10°C. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est traité comme à l'exemple 2 (c). Le sulfoxyde brut est
10 agité dans 150cm³ d'éther isopropylique, puis essoré et séché.

On obtient 75g de N-éthyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 115°C.

Les spectres ^1H R.M.N. et I.R. correspondent à la structure attendue.

15	Analyse élémentaire : C ₁₅ H ₁₉ N O ₂ S				
	Calc.	C:64,95	H:6,90	N:5,05	O:11,54
	Tr.	64,95	7,04	5,17	11,24

EXEMPLE 4

20 Préparation du N-butyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1
et de son sulfoxyde (formule II avec R₁ = n-C₄H₉ et R₂ = -CH₂C₆H₅)
a) N-butyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2(b) 200g d'acide benzylthio-2 cyclopentène carboxylique obtenu à l'exemple 2 (a),
25 dans 1,2 l de chlorure de méthylène sont traités par 55cm³ de trichlorure de phosphore. Au chlorure d'acide formé on ajoute ensuite, en une demi-heure, un mélange de 125cm³ de (n)butylamine et de 300cm³ de triéthylamine.

Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute sous forte agitation 400cm³ d'acide chlorhydrique 2N. La phase organique est
30 décantée, lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 240g d'amide brut sous forme d'un solide pâteux de couleur beige que l'on utilise directement pour l'étape suivante après avoir vérifié que son spectre ^1H R.M.N. correspond bien à la structure attendue.

35 b) N-butyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 3(b), 289g de thioéther obtenu ci-dessus dans 1500cm³ d'acide formique sont traités par 102cm³ d'eau oxygénée (110 Vol.), de manière à ce que la température reste inférieure à 20°C.

Après traitement dans les mêmes conditions, on obtient 210g de N-butylbenzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 125°C.

Les spectres I.R. et ^1H R.M.N. correspondent à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{17} \text{H}_{23} \text{N} \text{O}_2 \text{S}$

Calc. : C:66,85 H:7,59 N:4,58 O:10,47 S:10,49

Tr. : 66,92 7,63 4,62 10,59 10,40

EXEMPLE 5

Préparation du N-isopropyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde (formule II avec $\text{R}_1 = \text{iso C}_3\text{H}_7$ et $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

a) N-isopropyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2(b), 234,3 g d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu à l'exemple 2(a) sont traités par 87cm³ de trichlorure de phosphore.

Au chlorure d'acide formé, on ajoute ensuite, à 0°C, un mélange de 128cm³ d'isopropylamine et de 351cm³ de triéthylamine.

L'agitation est maintenue après la fin de l'addition, pendant 1 heure, et on ajoute alors 200 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. La phase de chlorure de méthylène est décantée, lavée de nouveau avec 200 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N, puis deux fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'on obtient l'amide brut qui est directement oxydé en son sulfoxyde correspondant après avoir vérifié que son spectre ^1H R.M.N. correspond à la structure attendue.

b) N-isopropyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même opératoire que celui décrit à l'exemple (3b), le thioéther obtenu ci-dessus, solubilisé dans 1,5 litre d'acide formique, est traité par 97cm³ d'eau oxygénée (110 Vol.) à une température voisine de 10°C.

A la fin de la réaction, on ajoute du thiosulfate pour détruire l'excès d'eau oxygénée. L'acide formique est évaporé puis l'on traite selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 3(b).

Le solide obtenu est recristallisé dans l'éther isopropylique, puis lavé à l'acétonitrile.

On obtient ainsi 162g de N-isopropylbenzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 158°C.

Les spectres I.R. et R.M.N. correspondent à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{16} \text{H}_{21} \text{N} \text{O}_2 \text{S}$

Calc. : C:65,94 H:7,26 N:4,81 O:10,98 S:11,00

Tr. 65,36 7,29 4,74 11,40 10,82

EXEMPLE 6

Préparation du N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1
et de son sulfoxyde (formule II avec $R_1 = C_8 H_{17}$ et $R_2 = -CH_2 C_6 H_5$)
a) N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

5 A une suspension agitée de 1 kg d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu à l'exemple 2 (a), dans 6 litres de chlorure de méthylène, on ajoute, goutte à goutte, sous atmosphère inerte 275 cm³ de trichlorure de phosphore.

10 Le mélange est alors porté au reflux du dichlorométhane pendant trois heures et devient homogène. A ce stade, on vérifie par C.C.M. la transformation de l'acide en chlorure d'acide correspondant (on prélève environ 0,5 cm³ du mélange réactionnel que l'on verse dans 2 cm³ de méthanol anhydre, l'ester méthylique formé est alors déposé sur plaque).

15 Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et le chlorure d'acide cristallise, sous forte agitation, on ajoute un mélange de 850 cm³ d'octylamine et de 1,5 litre de triéthylamine en environ une demi-heure en maintenant la température inférieure à 20°C.

20 Le milieu réactionnel devient progressivement homogène et est abandonné à la température ordinaire environ une heure après la fin de l'introduction.

Par C.C.M. on vérifie que la réaction est terminée. Au mélange refroidi à 0°C, on ajoute alors 2 litres d'acide chlorhydrique 2 N.

La phase organique est décantée, lavée trois fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite.

25 L'amide brut obtenu sous forme d'un liquide visqueux est versé sous agitation dans 10 litres d'hexane. L'émulsion obtenue est refroidie à 0°C. Le produit cristallise sous forme d'un solide pâteux de couleur beige. Il est essoré et séché. On obtient ainsi 1,3 kg de N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 que l'on utilise directement pour l'étape
30 suivante.

b) N-octyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

2,8Kg de N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1, dans un mélange de 11 litres de chlorure de méthylène et 2,5 litres d'acide formique, sont traités par 785cm³ d'eau oxygénée (110Vol.).

35 On maintient l'agitation du mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante. On ajoute alors, sous agitation, 10 litres d'eau. La phase organique est décantée, lavée au bicarbonate de sodium, puis à l'eau et séchée au sulfate de magnésium. Après traitement du sulfoxyde brut, comme dans l'exemple 3(b), on obtient 1,6Kg de N-octyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1

carboxamide-1 sous forme d'un produit cristallisé blanc de point de fusion : 81°C

Analyse élémentaire : $C_{21}H_{31}NO_2S$
 Calc. : C:69,76 H:8,64 N:3,87 O:8,85 S:8,87
 Tr. : 69,81 8,60 3,86 9,01 8,83

EXEMPLE 7

Préparation du N-dodécyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde (Formule II avec $R_1 = C_{12}H_{25}$ et $R_2 = -CH_2C_6H_5$)

a) N-dodécyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

100g d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu à l'exemple 2 (a) dans 400cm³ de chlorure de méthylène, sont traités par 27,45cm³ de trichlorure de phosphore. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant 3h30. A ce stade la totalité de l'acide est transformé et le milieu est homogène.

Au chlorure d'acide obtenu on ajoute , en maintenant la température inférieure à 0°C, un mélange de 95g de (n)dodécylamine et de 150cm³ de triéthylamine dans 400cm³ de chlorure de méthylène anhydre. La réaction terminée on ajoute 200cm³ d'acide chlorhydrique 2N.

Après décantation et lavages de la phase organique à l'acide chlorhydrique et à l'eau, séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, on obtient le N-dodécyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme d'un liquide visqueux qui est directement oxydé en sulfoxyde correspondant.

b) N-dodécyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Le thioéther obtenu ci-dessus, dans un mélange de 800cm³ de chlorure de méthylène et de 200cm³ d'acide formique, est traité, à 0°C, par 38,5cm³ d'eau oxygénée (110 Vol.). A la fin de la réaction le mélange est versé sur 500cm³ d'eau et l'on décante la phase organique.

Après traitement dans les mêmes conditions que dans l'exemple 6(b), on isole un liquide visqueux qui est cristallisé dans un mélange de 800cm³ d'hexane et 200cm³ d'éther isopropylique.

On obtient 102g de N-dodécyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 68°C.

Les spectres I.R. et ¹H R.M.N. correspondent à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{25}H_{39}NO_2S$
 Calc.: C:71,89 H:9,41 N:3,35 O:7,66 S:7,68
 Tr. : 71,93 9,35 3,38 7,66 7,55

EXEMPLE 8Préparation du N-cyclohexyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde(formule II avec $R_1 = C_6H_{11}$ et $R_2 = -CH_2C_6H_5$)

5

a) N-Cyclohexyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une solution agitée à la température ordinaire sous atmosphère inerte, de 41g de N-cyclohexyl cyclopentanone carboxamide-2, et de 37,3 g d'acide paratoluène sulfonique (monohydrate) dans 500cm³ d'acide acétique glacial
on
ajoute 27,5cm³ de benzylmercaptan. Après deux heures d'agitation le mélange est abandonné une nuit à température ordinaire.

10

15

Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et solubilisé dans 600cm³ de dichlorométhane. La solution est alors lavée à l'aide de soude 2N jusqu'à obtention d'un pH basique des eaux de lavage et ensuite à l'eau jusqu'à un pH neutre. La solution est alors séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis passée rapidement sur un filtre de gel de silice. Après concentration du filtrat on obtient 57g d'un solide que l'on recristallise dans l'hexane en présence d'une trace de toluène.

20

On isole ainsi 49g de cristaux blancs dont le spectre de R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{25}NO_2S$

Calc. : C:72,33 H:7,99 N:4,44 O:5,08 S:10,16

Tr. : 72,40 8,03 4,28 5,08 10,21

25

b) N-cyclohexyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

30

Une suspension de 42g de N-cyclohexyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu ci-dessus, dans 200cm³ d'acide formique est traitée sous agitation par 19cm³ d'eau oxygénée à 30% à une température inférieure à 30°C. Après deux heures, le milieu est abandonné une nuit à la température ordinaire. Après évaporation du solvant sous vide, le produit est solubilisé dans 250cm³ de dichlorométhane, lavé à la soude normale, puis à l'eau et enfin séché sur sulfate de magnésium. Après purification par chromatographie sur gel de silice, on obtient 25g de N-cyclohexyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 115°C.

35

Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

EXEMPLE 9

Préparation du N-p chlorophényl benzylthio-2 cyclopentène carboxamide-1 et de son sulfoxyde

(Formule II avec $R_1 = -C_6H_4pCl$ $R_2 = -CH_2C_6H_5$)

5 a) N-p chlorophényl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une suspension sous agitation de 10g d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 obtenu à l'exemple 2(a) dans 200cm³ de chlorure de méthylène on ajoute goutte à goutte, à la température ordinaire et sous atmosphère d'azote, 7,7cm³ de chlorure de thionyle. Le mélange est alors porté
10 à la température d'ébullition du solvant jusqu'à homogénéisation du milieu réactionnel, puis on évapore à sec pour éliminer l'excès de chlorure de thionyle.

Le mélange est ensuite repris par 200cm³ de chlorure de méthylène anhydre et l'on ajoute 10,86g de p-chloroaniline. Après 2 heures d'agitation
15 le chlorure d'acide est transformé en amide correspondant. La solution est lavée avec de l'acide chlorhydrique N puis trois fois à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant on obtient 16g d'amide brut que l'on purifie par passage sur colonne gel de silice. Le produit est élué au
20 mélange acétate d'éthyle-hexane (1:9) puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 9g de N-p chlorophényl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 141°C.

Analyse élémentaire : C₁₉ H₁₈ Cl N O S

Calc. : C:66,36 H:5,27 Cl:10,31 N:4,07 S:9,33

Tr. : 65,78 5,25 10,12 3,95 9,07

25 b) N-p chlorophényl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une suspension de 6,9g du thioéther obtenu ci-dessus dans 30cm³ d'acide formique on ajoute 1,42cm³ d'eau oxygénée à 30% en maintenant la température inférieure à 30°C. La réaction est suivie par chromatographie sur gel de silice (C.C.M)

30 Le produit est essoré et séché. On obtient 5g de N-p chlorophényl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs.

Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

EXEMPLE 10

35 Préparation du N-p chlorobenzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde

(Formule II avec $R_1 = -CH_2C_6H_4pCl$ $R_2 = -CH_2C_6H_5$)

a) N-p chlorobenzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 9(a) 10g
40 d'acide benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxylique-1 sont transformés en

chlorure d'acide correspondant et ce dernier est ensuite traité par la p-chlorobenzylamine.

On obtient ainsi 12g de N-p-chlorobenzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 122°C.

5 b) N-p-chlorobenzyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

12 g du thioéther obtenu ci-dessus sont traités par 2,70cm³ d'eau oxygénée à 30% dans 60cm³ d'acide formique.

A la fin de la réaction, l'acide formique est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est dissous dans 200cm³ de dichlorométhane. La solution est lavée deux fois à la soude 2N puis à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après avoir évaporé le solvant, on isole 11g de N-p-chlorobenzyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 dont le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

EXEMPLE 11

15 Préparation du N-dichloro-2',4' benzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 et de son sulfoxyde

(Formule II avec R₂ = CH₂ C₆H₃Cl₂ R₁ = -CH₂C₆H₅)

a) N-dichloro-2',4' benzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une suspension, sous agitation, de 50g d'acide benzylthio-2 cyclopentène carboxylique obtenu à l'exemple 2(a) dans 500cm³ de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute lentement, à 0°C et sous atmosphère inerte 49,8g de pentachlorure de phosphore.

Après la fin de l'addition le milieu est porté sous reflux pendant 2h1/2 puis la solution est évaporée à sec pour éliminer l'oxychlorure de phosphore. Le chlorure d'acide brut obtenu est solubilisé dans 250cm³ de chlorure de méthylène anhydre et cette solution est alors versée sous agitation à 0°C sur une mélange de 45cm³ de triéthylamine anhydre et de 43cm³ de dichloro-2,4 benzylamine dans 300cm³ de chlorure de méthylène.

Après la fin de l'addition le milieu réactionnel est encore agité 3 heures à température ordinaire, lavé à l'acide chlorhydrique 1N puis au bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. La solution de chlorure de méthylène est séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir animal et concentrée.

L'amide cristallise par agitation dans l'éther. Après avoir essoré et séché on obtient 50g de N-dichloro-2',4' benzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme d'un solide blanc de point de fusion : 91°C.

Analyse élémentaire : C₂₀ H₁₉ Cl₂ N O S

Calc. : C:61,22 H:4,88 Cl:18,07 N:3,57 O:4,08 S:8,17

Tr. : 61,26 4,93 18,03 3,53 4,26 8,05

b) N-dichloro-2',4' benzyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

A une température inférieure à 10°C on ajoute 10,1cm³ d'eau oxygénée à 30% à une suspension agitée de 39g du thioéther obtenu ci-dessus dans 200cm³ d'acide formique. Après la fin de la réaction le milieu est évaporé à sec et le solide obtenu est traité en suspension dans l'eau par du bicarbonate de sodium. Après avoir essoré, lavé à l'eau puis séché, on obtient 39g de N-dichloro-2',4' benzyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 sous forme d'une poudre blanche de point de fusion : 170°C.

Analyse élémentaire : C₂₀ H₁₉ Cl₂ N O₂ S
 Calc. : C:58,82 H:4,69 Cl:17,36 N:3,43 O:7,83 S:7,85
 Tr. : 58,79 4,70 17,50 3,35 7,66 7,90

II - Préparation des tri et tétra méthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3

5 EXEMPLE 1'

Préparation de la triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

a) Chlorhydrate de triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

A une solution, sous agitation, de 210g de benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 1(b) dans 1 litre de dichlorométhane pur, on ajoute goutte à goutte, à température inférieure à 10°C, 65cm³ de chlorure de thionyle en environ une heure.

Une heure environ après la fin de l'addition on vérifie en C.C.M. que la totalité du sulfoxyde de départ a été transformée. On précipite à 0°C le produit resté en solution, par addition d'un litre d'éther au mélange réactionnel. Le solide est essoré, lavé à l'acétonitrile puis séché. On obtient 126g de chlorhydrate de triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux beiges de point de fusion : 168°C.

Les spectres infra rouge et ¹H R.M.N. correspondent à la structure attendue.

b) Triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

Le pH d'une suspension, agitée à la température ordinaire, de 120g du chlorhydrate précédent dans 500cm³ d'eau est amené à environ 6 par addition de bicarbonate de sodium. Le produit est alors essoré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché. Après vérification de l'absence d'ions chlorures, on obtient 90g de triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux gris que l'on recristallise dans un mélange acide acétique/acétate d'éthyle. Après recristallisation on obtient 55g de cristaux légèrement beiges de point de fusion : 190°C.

Le spectre ^1H R.M.N. correspond à la structure.

Analyse élémentaire : $\text{C}_6 \text{H}_7 \text{NOS}$

Calc. : C:51,04 H:5,00 N:9,92 O:11,93 S:22,71

Tr. : 50,86 4,88 10,04 12,02 22,48

5

EXEMPLE 2'

Préparation de la méthyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 (chlorhydrate)

Une solution de 143g du sulfoxyde obtenu à l'exemple 2(c) dans 400cm³ de chlorure de méthylène anhydre est agitée à 0°C sous atmosphère inerte.

A cette solution incolore on ajoute goutte à goutte 47cm³ de chlorure de thionyle. Le produit commence à précipiter lorsque les deux tiers de chlorure de thionyle sont ajoutés. Une demi-heure après la fin de l'addition on vérifie en C.C.M. que la totalité du sulfoxyde est transformée en isothiazoline-4 one-3 correspondante.

Au mélange réactionnel on ajoute alors 150cm³ d'éther isopropylique. Le solide est essoré puis séché. Le solide obtenu est alors agité dans 250cm³ d'acétone pendant une demi-heure.

Après avoir essoré et séché, on obtient 91g de cristaux blancs du chlorhydrate attendu de point de fusion : 156°C (décomposition)

Le spectre ^1H R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $\text{C}_7 \text{H}_{10} \text{Cl N O S}$

Calc. : C:43,86 H:5,26 N:7,31 Cl:18,49 O:8,35 S:16,73

Tr. : 43,58 5,26 7,31 18,65 8,44 16,52

25

EXEMPLE 3'

Préparation de 1'éthyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 (chlorhydrate)

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2', 60g de N-éthyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 3(b) sont traités par 19,3cm³ de chlorure de thionyle. Après précipitation par addition d'éther isopropylique, on obtient 27g de chlorhydrate d'éthyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 122°C. Ce produit se présente sous forme d'hémi-hydrate.

Le spectre ^1H R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $\text{C}_8 \text{H}_{12} \text{Cl N O S/0,5 H}_2 \text{O}$

Calc. : C:44,75 H:6,10 N:6,52 S:14,94

Tr. : 44,62 6,22 6,61 14,56

40

EXEMPLE 4'

Préparation de la n-butyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 (chlorhydrate)

A une solution sous agitation, à 0°C, de 305,4g de N-butyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 4(b) dans un litre de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, 86cm³ de chlorure de thionyle en 1 heure environ. Une demi-heure environ après la fin de l'addition on vérifie par C.C.M. que la totalité du sulfoxyde est transformée. On introduit alors, à 15°C, et sous agitation, 500cm³ d'éther isopropylique. Le chlorhydrate cristallise et l'on introduit une heure après environ 500cm³ d'éther isopropylique et l'on refroidit à 5°C. Les cristaux sont essorés, lavés à l'éther isopropylique puis séchés. On obtient 210g de chlorhydrate de n-butyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme d'un solide beige de point de fusion : 109°C

Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₁₀ H₁₆ Cl N O S

Calc.: C:51,38 H:6,90 Cl:15,17 N:5,99 O:6,84 S:13,71

Tr. : 51,37 6,88 15,07 6,00 6,92 13,66

EXEMPLE 5'

Préparation de l'isopropyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 (chlorhydrate)

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2', 157g de N-isopropyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 5(b), dans 400cm³ de chlorure de diméthylène, sont traités par 47cm³ de chlorure de thionyle.

Par précipitation à l'aide d'éther isopropylique et d'hexane, puis recristallisation dans un mélange hexane/acétate d'éthyle (4:1), on obtient 84g de chlorhydrate d'isopropyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 de point de fusion : 112°C.

Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₉ H₁₄ Cl N O S

Calc. : C:49,20 H:6,42 Cl:16,14 N:6,35 O:7,28 S:14,59

Tr. : 49,26 6,34 16,09 6,41 7,39 14,48

EXEMPLE 6'

Préparation de l'octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

a) Chlorhydrate d'octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2', 1kg de N-octyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 6(b) dans 3 litres de chlorure de méthylène sont traités par 220cm³ de chlorure de thionyle.

Après précipitation par addition d'éther isopropylique, on obtient 650g de chlorhydrate d'octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de fins cristaux blancs de point de fusion : 96°C.

Analyse élémentaire : C₁₄ H₂₄ Cl N O S

5 Calc. : C:58,01 H:8,35 Cl:12,23 N:4,83 O:5,52 S:11,06
 Tr. : 58,30 8,31 12,30 4,91 5,58 10,88

b) Octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

A une solution de 1Kg de chlorhydrate d'octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 obtenu ci-dessus dans 2,5 litres de chlorure de méthylène on ajoute, à la température ordinaire et à l'abri de la lumière, 1 litre d'eau. L'agitation est maintenue 15 minutes puis la phase aqueuse est décantée. La phase organique est traitée trois fois par de l'eau dans les mêmes conditions. Au dernier lavage le pH est neutre et le test aux chlorures est négatif (test au nitrate d'argent).

15 La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium et le chlorure de méthylène évaporé sous pression réduite. On obtient un liquide visqueux de couleur brune que l'on solubilise dans 500cm³ d'hexane à la température ordinaire.

20 Par refroidissement à -20°C de la solution obtenue, le produit cristallise. Après avoir essoré, puis séché sous pression réduite à la température ordinaire, on obtient 700g d'octyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux beige clair de point de fusion : 36°C.

Analyse élémentaire : C₁₄ H₂₃ N O S

25 Calc. : C:66,35 H:9,15 N:5,53 O:6,31 S:12,65
 65,88 9,46 5,50 6,86 12,49

EXEMPLE 7'

Préparation de la n-dodécyl triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

30 a) Chlorhydrate de n-dodécyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2', 90g de N-dodécyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 7(b) sont traités par 18,8 cm³ de chlorure de thionyle.

35 Par précipitation à l'aide d'éther isopropylique, on obtient ainsi 68g de chlorhydrate de n-dodécyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 102°C.

Analyse élémentaire : C₁₈ H₃₂ Cl N O S

35 Calc. : C:62,48 H:9,32 Cl:10,25 N:4,06 O:4,62 S:9,27
 Tr. : 62,42 9,33 10,26 4,02 4,72 9,14

b) n-dodécyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 6'(b), 68g de chlorhydrate précèdent dans 300cm³ de chlorure de méthylène sont agités en présence de 120cm³ d'eau pendant 1 heure.

Après traitement dans les mêmes conditions et recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 40g de n-dodécyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 54°C.

Analyse élémentaire : C₁₈ H₃₁ N O S

Calc. : C:69,85 H:10,09 N:4,52 O:5,17 S:10,36

Tr. : 69,88 10,16 4,45 5,11 10,28

EXEMPLE 8'

Préparation de la cyclohexyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

Une solution de 5g de N-cyclohexyl benzylsulfinyl-2 cyclopentène-1 carboxamide-1 obtenu à l'exemple 8(b) dans 25cm³ de dichlorométhane est traitée, sous agitation à 0°C et sous atmosphère inerte, par 1,30cm³ de chlorure de thionyle. Lorsque l'ensemble du sulfoxyde est transformé, on ajoute 2,5cm³ de triéthylamine, puis dilue le milieu réactionnel par 15cm³ de dichlorométhane. Après lavages à l'eau, la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et déposée sur une colonne de gel de silice. Le produit attendu est élué au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (1:1). Après concentration des phases d'élution, on isole 1,50g de cyclohexyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux beige de point de fusion : 70°C.

Les spectres I.R. et ¹H R.M.N. correspondent à la structure.

Analyse élémentaire : C₁₂ H₁₇ N O S

Calc. : C:64,53 H:7,67 N:6,27 O:7,16 S:14,36

Tr. : 64,63 7,72 6,19 7,15 14,11

EXEMPLE 9'

Préparation de la p-chlorophényl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

A une suspension des 5g du sulfoxyde obtenu à l'exemple 9(b) dans 30cm³ de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute, goutte à goutte, 1,2cm³ de chlorure de thionyle. Le milieu devient homogène, puis rapidement le chlorhydrate précipite. On ajoute alors 50cm³ d'éther pour compléter la cristallisation puis le précipité est filtré, lavé à l'éther et mis en suspension dans 100cm³ d'eau. Le pH de cette suspension est amené à 7-8 par

addition de bicarbonate de sodium. Le solide est de nouveau essoré, lavé à l'eau, puis séché à l'étuve à 100°C. Après solubilisation du solide obtenu dans 150cm³ de chlorure de méthylène et traitement à l'aide de 2g de gel de silice, on filtre la silice et le filtrat est évaporé à sec.

5 On obtient 2,5g de p-chlorophényl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux de couleur crème de point de fusion : 177°C.

Les spectres I.R. et ¹H R.M.N. correspondent à la structure attendue.

10 Analyse élémentaire : C₁₂ H₁₀ Cl N O S
Calc. : C:57,25 H:4,00 Cl:14,08 N:5,56 O:6,35 S:12,74
Tr. : 57,41 3,97 14,00 5,50 6,50 12,82

EXEMPLE 10'

Préparation de la p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

15 a) Chlorhydrate de p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

20 A une solution de 5,4g du sulfoxyde obtenu à l'exemple 10(b) dans 15cm³ de chlorure de méthylène agitée on ajoute, sous atmosphère inerte 1,23cm³ de chlorure de thionyle, puis le mélange est abandonné une heure à 20°C. Par addition de 200cm³ d'éther, le chlorhydrate précipite, puis il est essoré et séché.

On obtient 3,6g de chlorhydrate de p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme d'un solide blanc dont le spectre de ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

25 b) p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

30 A une suspension de 3,3g de chlorhydrate précédent dans 50cm³ d'eau on ajoute lentement une solution aqueuse de bicarbonate de sodium de façon à amener le pH entre 8 et 9. Le solide est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient 2,8g de p-chlorobenzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3, sous forme d'un solide beige clair de point de fusion : 105°C.

Les spectres I.R. et ¹H R.M.N. correspondent à la structure attendue.

35 Analyse élémentaire : C₁₃ H₁₂ Cl N O S
Calc. : C:58,75 H:4,55 Cl:13,34 N:5,27 O:6,02 S:12,06
Tr. : 58,55 4,52 13,29 5,21 6,20 12,15

EXEMPLE 11'

Préparation de la dichloro-2',4' benzyl-2 triméthylène-4,5
isothiazoline-4 one-3

a) Chlorhydrate de dichloro-2',4' benzyl-2 triméthylène-4,5
isothiazoline-4 one-3

35g du sulfoxyde obtenu à l'exemple 11(b) dans 200cm³ de chlorure de
méthylène anhydre sont traités par 7,5cm³ de chlorure de thionyle dans les
mêmes conditions opératoires qu'à l'exemple 10'(a). On obtient 23g de
chlorhydrate de dichloro-2',4' benzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3
sous forme de cristaux blancs. (température de décomposition : 164°C).

Le spectre ¹H R.M.N. correspond à la structure attendue.

b) Dichloro-2',4' benzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3

A partir de 16g du chlorhydrate précédent traités dans les mêmes
conditions opératoires qu'à l'exemple 10(b), on obtient 13g de dichloro-2',4'
benzyl-2 triméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de cristaux blancs
de point de fusion : 131°C.

Analyse élémentaire : C₁₃ H₁₁ Cl₂ N O S

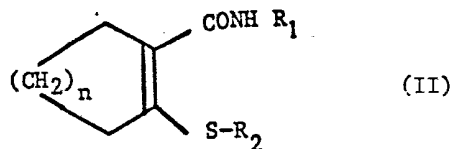
Calc.: C:52,00 H:3,69 Cl:23,62 N:4,66 O:5,33 S:10,68

Tr. : 52,07 3,74 23,33 4,67 5,26 10,74

REVENDEICATIONS

1. Alkyl ou aralkylthio-2 cycloalkène-1 carboxamides-1, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante :

5



dans laquelle :

n est 1 ou 2

10

R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone ou un radical aralkyle,

et R₁ représente :

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle, linéaire ou ramifié de 1 à 12 atomes de carbone,

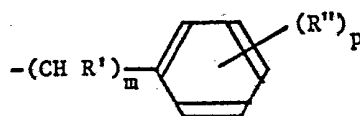
15

(iii) un radical alkényle de 3 à 6 atomes de carbone,

(iv) un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,

et (v) un radical de formule:

20



dans laquelle :

m est 0 ou 1,

p est 1 ou 2,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

25

et R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

NO₂, -CF₃ ou un atome d'halogène,

et les sulfoxydes desdits composés de formule (II).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone est un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, hexyle, octyle ou docécyle.

30

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkényle ayant de 3 à 6 atomes de carbone est un radical allyle ou butèn-2 yle.

35

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical R₁ représente le radical phényle, p-chlorophényle, dichloro-2,4 phényle, benzyle, p-chlorobenzyle ou dichloro-2,4 benzyle.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par

benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-méthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-éthyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-butyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-isopropyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-octyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide

N-dodécyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-cyclohexyl benzylthio-2 cyclopentène -1 carboxamide-1

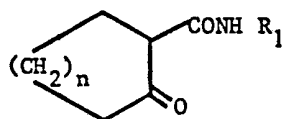
N-p-chlorophényl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-p chlorobenzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

N-dichloro-2',4' benzyl benzylthio-2 cyclopentène-1 carboxamide-1

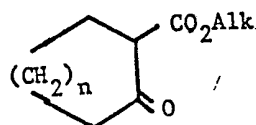
et les sulfoxydes de ces composés.

7. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé par le fait qu'il consiste à traiter, à température ordinaire et sous agitation, une carbamoyl-2 cyclanone de formule :



n et R₁ ayant la même signification qu'à la revendication 1, par un alkyl ou aralkylmercaptan de formule : R₂SH, comportant un proton libre en α de la fonction thiol, en milieu acide, de préférence en milieu acide acétique/p-toluène sulfonique.

8. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes consistant à traiter, en milieu acide, une cyclanone carboxylate d'alkyle de formule :



dans laquelle :

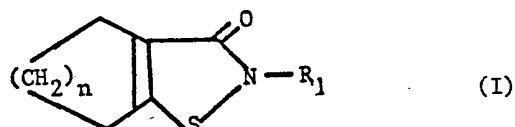
n est 1 ou 2 et Alk représente un radical alkyle inférieur, par un alkyl ou aralkyl mercaptan de formule : R₂SH, comportant un proton libre en α de la fonction thiol, à saponifier, in situ, en l'acide alkyl ou aralkyl

thio-2 cycloalkène-1 carboxylique-1, à transformer ledit acide en chlorure d'acide correspondant et à amidifier ledit chlorure d'acide, à l'aide d'une amine primaire de formule R_1NH_2 en présence éventuellement de triéthylamine.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 et 8 caractérisé par le fait que l'aralkylmercaptan de formule R_2SH est le benzylmercaptan.

10. Procédé de préparation de tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 de formule :

10



dans laquelle :

15 - n et R_1 ont les mêmes significations que données à la revendication 1, caractérisé par le fait qu'un composé de formule (II) sous forme de son sulfoxyde est soumis à une réaction de cyclisation dans un solvant organique chloré en présence d'un chlorure d'acide, et que l'on traite le chlorhydrate de tri ou tétraméthylène-4,5 d'isothiazoline-4 one-3 obtenu, à l'aide d'une base minérale ou organique, ou à l'aide d'eau, en vue de libérer la tri ou tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 one-3 sous forme de base libre.

20 11. Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que le sulfoxyde du composé de formule (II) est obtenu par action de l'acide métachloroperbenzoïque ou par action de l'eau oxygénée en milieu acide.

25 12. Procédé selon la revendication 10 caractérisé par le fait que la réaction de cyclisation est conduite dans le chlorure de méthylène en présence de chlorure de thionyle.

13. Tri et tétraméthylène-4,5 isothiazoline-4 ones-3 tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12.

30