



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪

⑪ CH 650 770 A5

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

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

 ⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 121/46
 C 07 C 51/347
 C 07 C 62/16

// C 07 C 67/30, 69/757

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 6146/81

⑳ Date de dépôt: 23.09.1981

㉓ Priorité(s): 24.09.1980 FR 80 20476

㉔ Brevet délivré le: 15.08.1985

 ㉕ Fascicule du brevet
 publié le: 15.08.1985

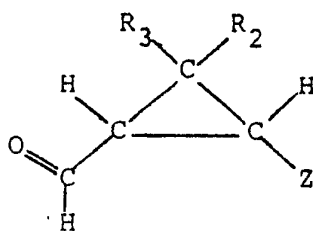
 ㉖ Titulaire(s):
 ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

 ㉗ Inventeur(s):
 Martel, Jacques, Bondy (FR)
 Tessier, Jean, Vincennes (FR)
 Demoute, Jean-Pierre, Montreuil-sous-Bois (FR)

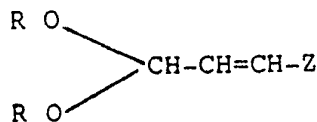
 ㉘ Mandataire:
 A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
 Patentanwälte, Basel

⑤④ Procédés de préparation de dérivés d'acides cyclopropane carboxyliques porteurs d'une fonction aldéhyde.

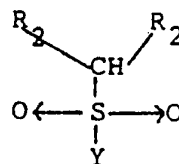
⑤⑦ On décrit un procédé de préparation des composés (I):



(I)

 où Z représente -CO₂ R₁, R₁ étant un alcoyle (C₁-C₆),
 CO₂H ou CN, caractérisé principalement en ce que l'on
 fait réagir un composé (II):


(II)

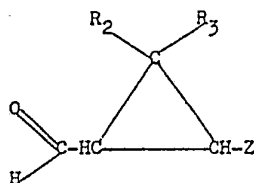
 où R est un alcoyle (C₁-C₆) ou -(CH₂)₂- ou -(CH₂)₃- avec
 une sulfone (III):


(III)

 où Y est un reste aromatique, effectue un traitement
 aqueux, puis un traitement avec une base forte, hydroly-
 se la fonction cétal puis, si désiré, traite avec une base
 faible pour obtenir un dérivé I de configuration trans.

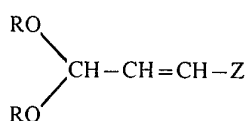
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des composés de formule:



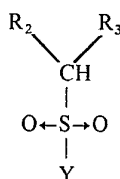
(I)

dans laquelle Z représente le groupe $-\text{CN}$, le groupe $-\text{CO}_2\text{H}$ ou le groupe $-\text{CO}_2\text{R}_1$, R_1 étant un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, R_2 et R_3 représentent un radical alcoyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R_2 et R_3 représentent ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule:



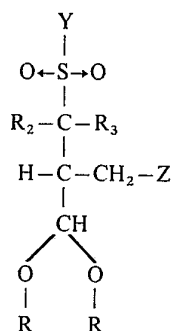
(II)

dans laquelle Z conserve la signification précitée et R représente un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien les deux radicaux R représentent ensemble une chaîne polyméthylène comportant 2 ou 3 atomes de carbone, avec une sulfone de formule:



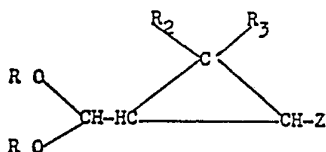
(III)

dans laquelle R_2 et R_3 conservent les significations précitées et Y représente un reste aromatique, pour obtenir après traitement aqueux le composé de formule:



(IV)

en ce que l'on traite ce composé, à basse température, au sein d'un solvant, par une base forte en laissant remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule:

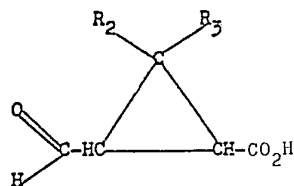


(V)

de configuration cis/trans, riche en isomère trans,

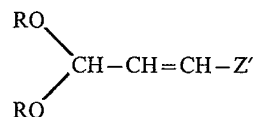
puis on soumet le composé de formule (V) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (I) de même configuration que le composé (V).

2. Procédé de préparation des composés de formule:



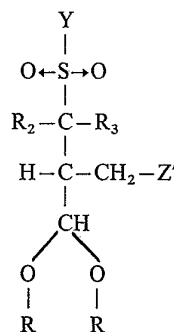
(Ia)

dans laquelle R_2 et R_3 ont la signification indiquée à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule:



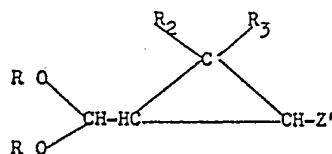
(II')

dans laquelle Z' représente le groupe $-\text{CN}$ ou $-\text{CO}_2\text{R}_1$, R_1 étant un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, et R a la signification indiquée à la revendication 1, avec une sulfone de formule (III) telle qu'exposée à la revendication 1, pour obtenir après traitement aqueux le composé de formule:



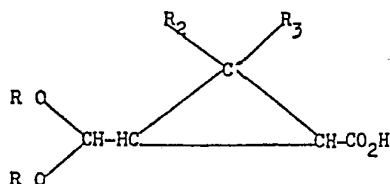
(IV')

en ce que l'on traite ce composé, à basse température, au sein d'un solvant, par une base forte en laissant remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule:



(V')

de configuration cis/trans, riche en isomère trans, on fait réagir ce composé avec une base forte, en milieu aqueux, pour obtenir, après acidification ménagée, le composé de formule:



(Va)

de même configuration que le composé de formule (V), puis on soumet le composé de formule (Va) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (Ia) de même configuration que le composé (Va).

3. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle qu'exposée à la revendication 1, mais de configuration trans, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule (II) avec une sulfone de formule (III), formules telles qu'exposées à la revendication 1, pour obtenir après traitement aqueux le composé de

formule (IV) telle qu'exposée à la revendication 1, en ce que l'on traite ce composé à basse température, au sein d'un solvant, par une base forte en laissant remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule (V) telle qu'exposée à la revendication 1, de configuration cis/trans, riche en isomère trans, puis on soumet le composé de formule (V) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (I) de même configuration que le composé (V) et traite ce composé (I) par un agent basique faible, à température ambiante, pour obtenir un composé (I) de même formule, mais de configuration trans.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I_a) telle qu'exposée à la revendication 2, mais de configuration trans, caractérisé en ce que l'on prépare, par le procédé selon la revendication 2, un composé de formule (I_a) et on traite ce composé par un agent basique faible, à température ambiante, pour obtenir un composé (I_a) de même formule, mais de configuration trans.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle qu'exposée à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule (II) avec une sulfone de formule (III), formules telles qu'exposées à la revendication 1, on laisse remonter la température du mélange réactionnel pour obtenir le composé de formule (V) telle qu'exposée à la revendication 1, de configuration cis/trans, riche en isomère trans, puis on soumet le composé de formule (V) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (I) de même configuration que le composé (V).

6. Procédé de préparation des composés de formule (I_a) telle qu'exposée à la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule (II') avec une sulfone de formule (III), formules telles qu'exposées à la revendication 2, on laisse remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule (V') telle qu'exposée à la revendication 2, de configuration cis/trans, riche en isomère trans, on fait réagir ce composé avec une base forte, en milieu aqueux, pour obtenir, après acidification ménagée, le composé de formule (I_a) telle qu'exposée à la revendication 2, de même configuration que le composé de formule (V), puis on soumet le composé de formule (V_a) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (I_a) de même configuration que le composé (V_a).

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle qu'exposée à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule (II) avec une sulfone de formule (III), formules telles qu'exposées à la revendication 1, on laisse remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule (V) telle qu'exposée à la revendication 1, de configuration cis/trans, riche en isomère trans, puis on soumet le composé de formule (V) à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule (I) de même configuration que le composé (V) et on traite ce composé (I) par un agent basique faible, à température ambiante, pour obtenir un composé (I) de même formule, mais de configuration trans.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I_a) telle qu'exposée à la revendication 2, mais de configuration trans, caractérisé en ce que l'on prépare, par le procédé selon la revendication 6, un composé de formule (I_a) et l'on traite ce composé par un agent basique faible, à température ambiante, pour obtenir un composé (I_a) de même formule, mais de configuration trans.

9. Procédé selon l'une des revendications 1, 3, 5 ou 7, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) dans lequel Z représente le groupe —CN ou le groupe ester —CO₂R₁.

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que R₂ et R₃ représentent un radical méthyle.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la base forte en présence de laquelle on fait réagir les compo-

sés de formules (II) et (III) ou avec laquelle on traite le composé (IV) est choisie dans le groupe constitué par les organométalliques tels que les alcoyl- ou aryllithiens, les amidures alcalins, les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins et l'amidure de diisopropylamine.

12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le solvant au sein duquel est effectuée la condensation des composés de formules (II) et (III) est un solvant polaire aprotique, choisi dans le groupe constitué par l'hexaméthylphosphorotriamide, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane et le diméthoxyéthane, seul ou en mélange avec des hydrocarbures.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la basse température à laquelle on fait réagir le composé de formule (II) et la sulfone de formule (III) est comprise entre —90° C et —30° C.

14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la basse température à laquelle on traite le composé de formule (IV) avec la base forte est comprise entre —60° C et —10° C.

15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la température à laquelle on laisse remonter le mélange réactionnel contenant le composé intermédiaire de formule (IV) est comprise entre +10° C et +30° C.

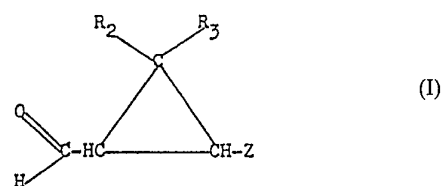
16. Procédé selon l'une des revendications 2, 4, 6 ou 8, caractérisé en ce que la base forte que l'on fait réagir sur le composé de formule (V') est un hydroxyde alcalin.

17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'agent acide à l'aide duquel on hydrolyse la fonction cétal est choisi dans le groupe constitué par l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique.

18. Procédé selon l'une des revendications 3, 4, 7 ou 8, caractérisé en ce que l'agent basique faible que l'on fait réagir sur le composé de formule (I) ou (I_a) de configuration cis/trans, riche en isomère trans, pour obtenir le composé de configuration trans, est un carbonate alcalin.

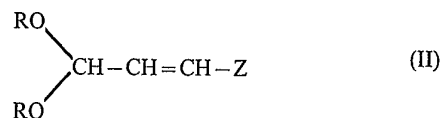
La présente invention concerne des procédés de préparation de dérivés d'acides cyclopropanecarboxyliques porteurs d'une fonction aldéhyde.

Selon l'invention, on prépare des composés de formule:



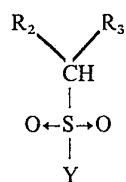
formule dans laquelle Z représente le groupe —CN, le groupe —CO₂H ou le groupe —CO₂R₁, R₁ étant un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, R₂ et R₃ représentent un radical alcoyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₂ et R₃ représentent ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un homocycle carboné comportant de 3 à 6 atomes de carbone.

A cette fin, on fait réagir en présence d'une base forte, à basse température, au sein d'un solvant, un composé de formule:

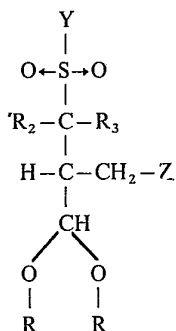


formule dans laquelle Z conserve la signification précitée et R représente un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou

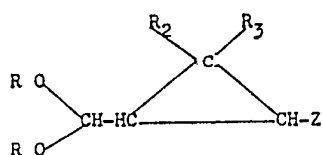
bien les deux radicaux R représentent ensemble une chaîne polyméthylène comportant 1 ou 3 atomes de carbone, avec une sulfone de formule générale:



formule dans laquelle R_2 et R_3 conservent les significations précitées et Y représente un reste aromatique, pour obtenir après traitement aqueux le composé de formule générale:

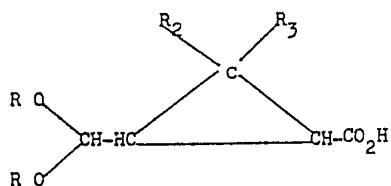


formule dans laquelle R , R_2 , R_3 , Y et Z conservent les significations précitées, on traite le composé de formule IV, à basse température, au sein d'un solvant, par une base forte en laissant remonter la température du mélange réactionnel, pour obtenir le composé de formule:



dans laquelle R , R_2 , R_3 et Z conservent les significations précitées, de configuration cis/trans, riche en isomère trans,

on fait réagir, le cas échéant, le composé V, dans le cas où Z représente $-CN$ ou $-CO_2R_1$, avec une base forte, en milieu aqueux, pour obtenir, après acidification ménagée, le composé de formule générale:



formule dans laquelle R , R_2 et R_3 conservent les significations précitées, de même configuration que le composé V, puis on soumet le composé V ou le composé V_a à l'action d'un agent acide en milieu aqueux, pour obtenir le composé de formule générale I de même configuration que le composé V ou V_a , et, si désiré, on traite ce composé I par un agent basique faible, à température ambiante, pour obtenir un composé I, de même formule, mais de configuration trans.

Dans les formules qui précèdent, le substituant Z a notamment pour valeur un groupement $-CO_2R_1$ dans lequel R_1 représente un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, ou un groupement nitrile. La réaction que rend possible le substituant électro-attracteur Z consiste en une addition 1,4 du type Michael.

Dans ces formules, le substituant R représente soit un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié, butyle linéaire ou

ramifié, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié, soit une chaîne éthylène ou propylène.

Dans les formules précédentes, Y représente notamment un reste phényle, un reste paratolyle, un reste paranitrophényle ou un reste parachlorophényle, et R_2 et R_3 représentent soit un radical méthyle, éthyle, propyle linéaire ou ramifié ou butyle linéaire ou ramifié, soit avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

L'invention a également pour objet un procédé tel que défini précédemment, dans lequel on n'isole pas intermédiairement le composé de formule IV, caractérisé en ce que, après avoir fait réagir le composé de formule II avec le composé de formule III, on laisse remonter la température du mélange réactionnel et on obtient directement le composé V.

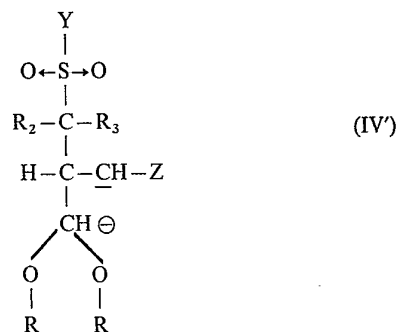
L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule II dans lequel Z représente le groupe $-CN$ ou le groupe ester $-CO_2R_1$ et un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que R_2 et R_3 représentent un radical méthyle.

Selon des modes opératoires préférés du procédé de l'invention, la base forte en présence de laquelle on fait réagir les composés de formules II et III, ou avec laquelle on traite le composé IV, est choisie dans le groupe constitué par les organométalliques tels que les alcoyl- ou aryllithiens, les amidures alcalins, les alcoolates alcalins, les hydrures alcalins et l'amidure de diisopropylamine, et le solvant au sein duquel est effectuée la condensation des composés de formules II et III est un solvant polaire aprotique, choisi dans le groupe constitué par l'hexaméthylphosphorotriamide, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane, seul ou en mélange avec des hydrocarbures.

Dans le procédé selon l'invention, la basse température à laquelle on fait réagir le composé de formule II et la sulfone de formule III est de préférence comprise entre $-90^\circ C$ et $-30^\circ C$, la basse température à laquelle on traite le composé intermédiaire de formule IV avec la base forte est, de préférence, comprise entre $-60^\circ C$ et $-10^\circ C$ et la température à laquelle on laisse remonter le mélange réactionnel contenant le composé intermédiaire de formule IV est, de préférence, comprise entre $+10^\circ C$ et $+30^\circ C$.

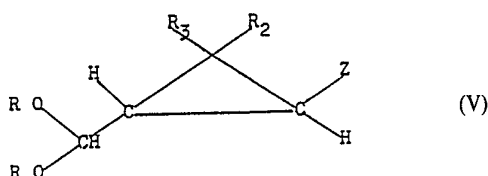
Selon le procédé de l'invention, la base forte que l'on fait réagir sur le composé de formule V dans lequel le groupement Z représente $-CO_2R_1$ ou $-CN$ est un hydroxyde alcalin, l'agent acide à l'aide duquel on hydrolyse la fonction cétal est choisi dans le groupe constitué par l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique et l'agent basique faible que l'on fait réagir sur le composé de formule (I) de configuration cis/trans, riche en isomère trans, pour obtenir un composé de configuration trans, est un carbonate alcalin.

Par action du composé II sur le composé III, en présence d'une base forte, à basse température, il se forme l'intermédiaire ionique:



qui, par protonation, conduit à la sulfone IV.

Par traitement de cette sulfone IV, à basse température, par une solution organique de base forte et réchauffement du milieu réactionnel, on obtient un composé de formule:



riche en isomère trans, mais contenant une certaine proportion d'isomère cis, que l'on transforme, le cas échéant, en composé de formule V_a . Après hydrolyse de la fonction cétal puis action d'un agent basique, le composé V ou V_a conduit au dérivé I correspondant de configuration trans pur.

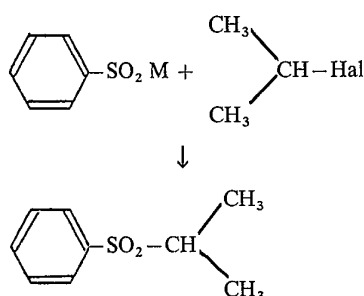
Par réchauffement du milieu réactionnel issu de l'action du composé II sur le composé III, à basse température, en présence d'une base forte, on obtient directement le composé V.

On connaissait déjà dans le brevet français N° 1507192 un procédé de préparation d'acides cyclopropanecarboxyliques consistant à faire réagir, en présence d'une base, une arylallylsulfone sur un β,β -diméthylacrylate d'alcyle.

Le présent procédé est différent du procédé décrit précédemment, car il conduit à un dérivé possédant une fonction aldéhydique en plus d'une fonction carboxylique (ou nitrile) et consiste à faire réagir, en milieu basique, une alcoyl- ou une cycloalcoylarylsulfone sur un dérivé acrylique comportant une fonction aldéhyde bloquée sous forme de cétal.

L'intérêt du procédé de l'invention réside en ce qu'il permet de préparer en un nombre d'étapes limité, à partir de réactifs facilement accessibles, les composés de formule I qui sont des intermédiaires précieux dans les synthèses d'esters d'acides cyclopropane carboxyliques à activité insecticide élevée.

L'isopropylphénylsulfone peut être préparée en faisant agir, en milieu basique, un halogénure d'isopropyle avec un phénylsulfinate de métal alcalin, selon le schéma :



Les autres sulfones de formule III peuvent être préparées selon des procédés connus, notamment de façon analogue au procédé ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1:

dl-trans 3-Formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile

Stade A:

4-Paratolylsulfonyl 4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanenitrile

Dans 40 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit 7,79 g de paratolylisopropylsulfone, ajoute à -30° C 22,5 cm³ d'une solution de butyllithium dans le cyclohexane à 1,75 mol/l, agite pendant 15 min, introduit lentement à -70° C une solution de 5 g de β -cyanoacroléinédiméthylacétal dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 40 min à -70° C, puis pendant 1 1/2 h à -30° C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse glacée de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au benzène, sèche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 8,33 g de 4-paratolylsulfonyl 4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanenitrile; F = 99° C.

Spectre IR (chloroforme):

- absorption à 2240 cm⁻¹ attribuée à -C≡N
- absorptions à 1593, 1490 cm⁻¹ attribuées au noyau aromatique

Spectre de RMN (deutérochloroforme):

- pic à 1,35 ppm attribué aux hydrogènes des méthyles en α de la sulfone
- pic à 2,75 ppm attribué aux hydrogènes en α et en β du nitrile
- pic à 2,46 ppm attribué aux hydrogènes du méthyle du paratolyne
- pic à 3,4 ppm attribué aux hydrogènes des méthyles des méthoxy
- pic à 4,7 ppm attribué à l'hydrogène du carbone porteur des méthoxy
- pics à 7,3-7,4 ppm attribués aux hydrogènes en 3 et en 5 du paratolyne
- pics à 7,7-7,9 ppm attribués aux hydrogènes en 2 et 6 du paratolyne

Stade B:

dl-cis-trans 3-Diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile

- Dans une solution de 0,32 cm³ de diisopropylamine dans 3 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit à -40° C 1,15 cm³ de butyllithium à 1,75 mol/l dans le cyclohexane, agite pendant 15 min à +25° C, refroidit à -35° C, introduit en 10 min environ, tout en laissant remonter la température, 0,598 g de 4-paratolylsulfonyl 4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanenitrile en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, agite à 20° C pendant 2 1/2 h, verse le milieu réactionnel sur une solution glacée saturée de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au benzène, sèche, évapore à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole (Eb. 40-70° C) et d'éther éthylique (7/3) et obtient 0,182 g de *dl-cis-trans 3-diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile*.

Stade B':

- dl-cis-trans 3-Diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile* (obtention directe)

- Dans une solution de 1,50 g d'isopropylparatolylsulfone dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit à -25° C 4,5 cm³ de butyllithium à 1,75 mol/l dans le cyclohexane, agite pendant 15 min à -25° C, ajoute à -70° C une solution de 1 g de β -cyanoacroléinédiméthylacétal dans 7 cm³ de tétrahydrofurane, amène la température du milieu réactionnel à 20° C, maintient pendant 3 h à cette température, verse le milieu réactionnel sur une solution saturée glacée de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au benzène, sèche, évapore à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 0,427 g de *dl-cis-trans 3-diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile*.

Stade C:

dl-cis-trans 3-Formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile

- On porte au reflux un mélange de 0,332 g de *dl-cis-trans 3-diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile*, 0,7 cm³ de méthanol et 2,5 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, maintient le reflux pendant 2 1/2 h, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave au bicarbonate de sodium, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 0,222 g de *dl-cis-trans 3-formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile*.

Spectre IR (chloroforme):

- absorption à 1713 cm⁻¹ attribuée à -C=O
- absorption à 2738 cm⁻¹ attribuée à -CH de l'aldéhyde
- absorption à 2240 cm⁻¹ attribuée à -CN

Spectre de RMN (deutérochloroforme):

- pics à 1,3-1,5 ppm (dérivé cis) et 1,27-1,46 ppm (dérivé trans), attribués aux hydrogènes des méthyles géminés du cyclopropane
- pics à 1,8-2,16 ppm attribués aux hydrogènes en positions 1 et 3 du cyclopropane (dérivé cis)
- pics à 2,3-2,4-2,44-2,49 ppm attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropane (dérivé trans)
- pics à 9,6-9,7 ppm (dérivé trans) et 9,5-9,6 ppm (dérivé cis) attribués à l'hydrogène du CHO

Le spectre de RMN montre que le mélange obtenu contient environ 70 % de structure trans et 30 % de structure cis.

*Stade D:**dl-trans 3-Formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile*

Dans un mélange de 5 cm³ d'eau, 2 cm³ de méthanol, et 0,189 g de dl-cis-trans 3-formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile, on introduit du carbonate de sodium jusqu'à obtention de pH 11-12, agite pendant 4 h à 20° C, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (9/1) et obtient 0,120 g de dl-trans 3-formyl 2,2-diméthylcyclopropanecarbonitrile pur.

*Exemple 2:**3-Diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylate de méthyle**Stade A:**4-Paratoluènesulfonyl-4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanoate de méthyle*

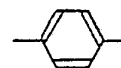
Dans une solution de 1,24 g de paratolylisopropylsulfone dans 13 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute lentement à -70° C 3,4 cm³ de solution de butyllithium dans le cyclohexane à 1,95 mol/l, agite pendant 15 min à -70° C, ajoute lentement 1 g de 4,4-diméthoxy 2-buténoate de méthyle en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 1 h à -70° C, puis verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de phosphate monosodique, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole (Eb. 40-70° C) et d'éther éthylique (1/1) et obtient 1,1 g de 4-paratoluènesulfonyl-4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanoate de méthyle; F = 110° C.

Spectre IR (chloroforme):

- absorption à 1732 cm⁻¹ attribuée à C = O
- absorption à 1600-1495 cm⁻¹ attribuée au noyau aromatique

— absorption à 1310-1301-1250 cm⁻¹ attribuée à SO₂

— absorption à 690 cm⁻¹ attribuée à

*5 Spectre de RMN (deutérochloroforme):*

- pics à 1,31-1,35 ppm attribués aux hydrogènes des méthyles géminés en α de SO₂
- pic à 2,45 ppm attribué aux hydrogènes du méthyl du paratolyle
- pics à 3,2-3,3 ppm attribués aux hydrogènes des méthoxy
- pic à 3,7 ppm attribué aux hydrogènes du méthyl du carboxyméthyle

*Stade B:**15 dl-trans 3-Diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropane 1-carboxylate de méthyle*

Dans une solution de 0,72 cm³ de diisopropylamine dans 7,2 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit à -35° C 2,6 cm³ de solution de butyllithium dans le cyclohexane à 1,75 mol/l, agite pendant 15 min à -30° C, refroidit à -50° C, introduit progressivement une solution de 1,5 g de 4-paratoluènesulfonyl 4-méthyl 3-diméthoxyméthylpentanoate de méthyle dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, laisse la température du milieu revenir progressivement à 20° C, puis porte à 40° C et maintient cette température pendant 22 h, refroidit, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse glacée de dihydrogénophosphate de sodium, extrait au benzène, sèche, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange d'éther de pétrole (Eb. 40-70° C) et d'éther éthylique (1/1) et obtient 0,141 g de dl-trans 3-diméthoxyméthyl 2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylate de méthyle.

30 Spectre de RMN (deutérochloroforme):

- pic à 1,21 ppm attribué aux hydrogènes des méthyles géminés
- pics à 1,54-1,62 ppm attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle
- pics à 2,33-2,36-2,41-2,45 ppm attribués à l'hydrogène en position 3 du cyclopropyle
- pic à 3,31 ppm attribué aux hydrogènes du méthoxy

*Exemple 3:**40 Acide 2,2-diméthyl 3-formylcyclopropane-1-carboxylique-dl-trans*

Dans un mélange de 100 cm³ de méthanol, de 100 cm³ de solution aqueuse N de soude, on introduit 10 g d'ester méthylique dl-trans de l'acide 2,2-diméthyl 3-diméthoxyméthylcyclopropane-1-carboxylique, agite pendant 5 h à 40° C, acidifie à pH 1 avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, agite 5 h à 20° C, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec et obtient 6,5 g d'acide 2,2-diméthyl 3-formylcyclopropane-1-carboxylique-dl-trans.