

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 79 19654

⑤④ Procédé de préparation du (1,5) 6,6-diméthyl 4-hydroxy 3-oxa bicyclo/3.1.0/hexan-2-one et de ses éthers en position 4, sous toutes leurs formes stéréoisomères.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 307/93.

②② Date de dépôt..... 31 juillet 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 3-7-1981.

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

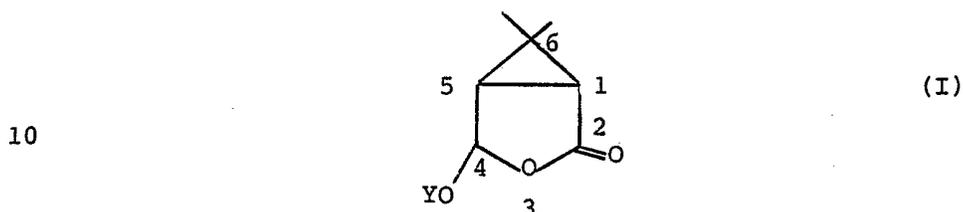
⑦② Invention de : Jacques Martel, Jean Tessier et Jean-Pierre Demoute.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

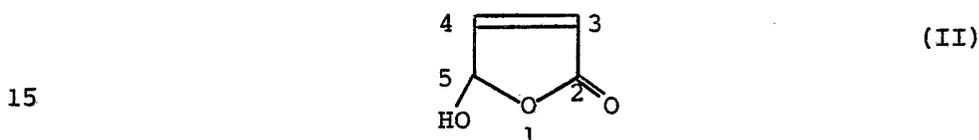
⑦④ Mandataire : Pierre Burlot, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs Jacques MARTEL, Jean TESSIER et Jean-Pierre DEMOUTE, concerne un procédé de préparation de (1,5) 6,6-diméthyl 4-hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0]hexan - 2-one et de ses éthers en position 4, sous toutes leurs formes stéréoisomères.

L'invention a pour objet un procédé de préparation de composés de configuration (1RS, 4RS, 5SR), (1R, 4R, 5S) ou (1S, 4S, 5R), de formule I :



dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou le reste organique Z d'un alcool ZOH éventuellement chiral, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent acide, la 5 RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one, de formule II :



soit avec un alcool achiral ZOH, soumet l'éther résultant à l'action d'un isopropylidène sulfurane de formule III :



20 dans laquelle R_1 et R_2 représentent soit des groupements aromatiques monocycliques, éventuellement substitués et notamment des radicaux phényles éventuellement substitués, par des méthyles, soit des groupements isopropyles, soit des groupements alcoyles tertiaires, pour obtenir le composé (I) de structure (1RS, 4RS, 5SR) dans lequel Y représente Z, 25 puis hydrolyse, si désiré, ce composé en milieu acide pour obtenir le composé (I) correspondant dans lequel Y représente de l'hydrogène, soit avec un alcool chiral optiquement actif ZOH, pour obtenir un mélange d'éthers stéréoisomères dus à l'existence du carbone asymétrique en position 5,

mélange qui peut être plus riche en l'un des deux diastéréo-
isomères, sépare par un moyen physique les éthers diastéréo-
isomères formés, les fait réagir en milieu anhydre avec un
isopropylidène sulfurane de formule III pour obtenir les
5 éthers de formule I correspondants de configuration (1R, 4R,
5S) ou (1S, 4S, 5R), formule dans laquelle Y représente Z
que l'on hydrolyse, si désiré, en milieu acide pour obtenir
le composé (I) correspondant, dans lesquels Y représente de
l'hydrogène.

10 L'agent acide en présence duquel on fait réagir la 5RS
-hydroxy 2,5-dihydro furan-2-one et l'alcool ZOH est choisi
avantageusement dans le groupe constitué par les acides sul-
foniques, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'aci-
de phosphorique.

15 Dans un des modes d'exécution préféré de l'invention,
l'agent acide utilisé est l'acide paratoluène sulfonique.

Comme isopropylidène sulfurane on utilise avantageuse-
ment le diphenyl isopropylidène sulfurane.

20 Les isopropylidènes sulfuranes utilisés dans le procé-
dé de l'invention sont préparés par action d'une base sur
le sel de sulfonium correspondant, selon des procédés connus.
Comme sel de sulfonium on utilise avantageusement un fluobo-
rate. Un exemple d'une telle préparation est donné, plus
loin, dans la partie expérimentale à titre indicatif.

25 La réaction de la furanone et du sulfurane est effec-
tuée, de préférence, au sein d'un solvant choisi dans le
groupe constitué par l'éther diéthylique ou diméthylique du
diéthylèneglycol, l'éther éthylique, le diméthylsulfoxyde,
le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane. L'utilisation du
30 tétrahydrofurane est particulièrement avantageuse.

Cette réaction aboutissant à la formation du cycle cy-
clopropanique est effectuée avantageusement à une températu-
re comprise entre -90°C et -30°C .

35 L'hydrolyse des éthers de formule (I) est effectuée
avantageusement à l'aide d'un acide fort, en présence d'eau
et au sein d'un solvant capable de dissoudre l'eau et le
composé à hydrolyser.

L'acide fort utilisé pour hydrolyser les éthers de for-
mule (I) est choisi notamment dans le groupe constitué par

les acides sulfoniques, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique.

Le solvant au sein duquel est effectuée l'hydrolyse des éthers de formule (I) est choisi notamment dans le groupe
5 constitué par les alkanols, le dioxane, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide et certaines cétones aliphatiques.

L'invention a également pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le reste d'alcool achiral Z est un reste méthyle et que l'on fait réagir alors
10 la 5(RS)-méthoxy 2,5-dihydrofuran-2-one avec le diphenyl isopropylidène sulfurane, pour obtenir le (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4-(RS) méthoxy 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one que l'on soumet à une hydrolyse acide pour obtenir le (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4(RS) hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-
15 one.

L'invention a aussi pour objet un procédé tel que décrit précédemment, caractérisé en ce que le reste d'alcool chirale Z est un reste d'alcool S (α -méthyl 3-phénoxyphényl) méthyl-
20 que et que l'on fait alors réagir cet alcool avec la 5RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir un mélange de 5R-[1S(3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one et de 5S [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one plus riche en isomère "5R" qu'en isomère "5S", en ce que l'on sépare par chromatographie l'isomère 5R
25 -[1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one, en ce que l'on fait réagir ce composé avec le diphenyl isopropylidène sulfurane, pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4R [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si
30 désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4R-hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé analogue au procédé décrit ci-dessus mais caractérisé en
35 ce que, au lieu de séparer l'isomère 5R, on sépare par chromatographie l'isomère 5S [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir, après réaction avec le diphenyl isopropylidène sulfurane le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4S [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 3-oxa bicyclo

∠3.1.0.∠ hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4 (S) hydroxy 3-oxa bicyclo ∠3.1.0.∠ hexan-2-one.

- 5 L'invention a également pour objet un procédé tel que décrit précédemment, caractérisé en ce que le reste d'alcool asymétrique Z est un reste ℓ -menthyle, en ce que l'on fait réagir cet alcool avec la 5 RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one, obtient un mélange de 5R ∠1R, 2S, 5R∠ 2-prop 2-yl 5-méthyl
- 10 thyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one et de 5S ∠1R, 2S, 5R∠ 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one, plus riche en isomère 5R qu'en isomère 5S, sépare par cristallisation l'isomère 5R ∠1R, 2S, 5R∠ 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one, en ce que l'on
- 15 fait réagir ce composé avec le diphényl isopropylidène sulfure pour obtenir le (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4-∠(1R, 2S, 5R) 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy∠ 3-oxa bicyclo ∠3.1.0.∠hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl
- 20 thyl 4R-hydroxy 3-oxa bicyclo ∠3.1.0.∠hexan-2-one.

- L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que décrit ci-dessus, mais caractérisé en ce que, après avoir séparé par cristallisation l'isomère R on sépare par chromatographie le 5S ∠1R, 2S, 5R∠2-prop 2-yl 5-méthyl
- 25 cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir après réaction avec le diphényl isopropylidène sulfure le (1S, 4S, 5R) 6,6-diméthyl 4-∠(1R, 2S, 5R) 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy∠ 3-oxa bicyclo ∠3.1.0.∠hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide
- 30 pour obtenir le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4S-hydroxy 3-oxa bicyclo ∠3.1.0.∠hexan-2-one.

- Dans ce procédé des méthodes analytiques telles que la chromatographie en phase liquide à haute performance (ou H. P.L.C.) permettent de se rendre compte que la réaction d'un
- 35 alcool chiral optiquement actif avec la 5RS-hydroxy 2,5-dihydro furan-2-one donne lieu à une induction asymétrique : le produit brut de réaction est plus riche en l'un des deux diastéréoisomères. Par exemple dans le cas des éthers d'alcool S α -méthyl 3-phénoxyphényl méthylique on constate que

le rapport :

$$\frac{\text{Forme R}}{\text{Forme R} + \text{Forme S}} = 67\% \text{ au lieu de } 50\% \text{ théorique}$$

et que dans le cas des éthers du ℓ -menthol, ce même rapport est de :

$$5 \quad \frac{\text{Forme R}}{\text{Forme R} + \text{Forme S}} = 59\% .$$

L'existence de ces deux cas d'induction asymétrique montre que le choix d'un alcool chiral convenable permet d'obtenir un mélange plus riche dans la forme stéréochimique désirée et facilite ainsi l'isolement de cette forme.

10 Il est à noter, dans le cas de l'éther de ℓ -menthyle, qu'après séparation du $5R \text{ } \overline{[1R, 2S, 5R]}$ 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one, les liqueurs mères résultantes, après chauffage en milieu acide, conduisent à nouveau à un mélange d'isomère R et d'isomère S dans une proportion voisine de celle du mélange initial et que l'on peut
15 ainsi isoler à nouveau l'isomère R et obtenir en plusieurs jets successifs un rendement élevé en cet isomère R.

Ce phénomène est d'ordre général lorsque par une méthode physique telle que cristallisation ou chromatographie on
20 sépare une des deux formes stéréoisomères, on peut ensuite, par chauffage des liqueurs mères en milieu acide, atteindre à nouveau l'équilibre initial entre forme R et S puis isoler la forme stéréoisomère initialement séparée. La répétition de ce processus permet d'obtenir un rendement élevé
25 en l'une des formes stéréoisomères.

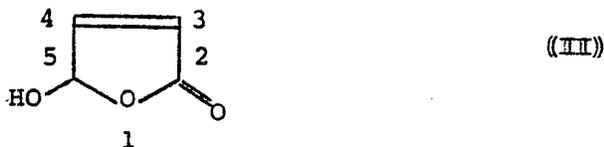
Par ailleurs, la stéréosélectivité de la réaction du sulfurane sur les composés II est à signaler particulièrement car elle permet d'obtenir les composés (I) sous la seule forme stéréoisomère désirée, sans aucune réaction secondaire.

30 Sans que cela ne délimite en rien le domaine de l'invention, on peut dire que la stéréosélectivité de la réaction est liée à ce que l'attaque primaire du sulfurane sur le carbone en position 4 de la furanone (II) a lieu uniquement sous forme trans par rapport au groupement O_2 en position 5.
35 La cyclisation ultérieure conduit à un dérivé bicyclo hexyl $\overline{[3.1.0]}$ de structure cis, dans lequel le groupement O_2 est exo. Finalement, bien que le composé (I) comporte trois

centres d'asymétrie, le procédé de l'invention permet de n'obtenir qu'un racémique, lorsque l'alcool Z-OH utilisé est achiral, ou un des deux énantiomères correspondants, lorsque l'alcool Z-OH utilisé est chiral et que l'on a procédé à la séparation préalable des deux éthers diastéréoisomères issus de la 5-hydroxy 2,5-dihydro furan-2-one (II).

Ainsi le procédé de l'invention présente le grand avantage, au départ de réactifs simples et peu coûteux et en deux étapes réactionnelles seulement d'ouvrir un accès aux formes stéréoisomères désirées, des éthers de (1,5) 6,6-diméthyl 4-hydroxy 3-oxa bicyclo, /3.1.0./ hexan-2-one, ou par hydrolyse, aux formes stéréoisomères des dérivés hydroxylés correspondants. Ces composés sont utilisés couramment dans la synthèse d'acide cyclopropane carboxyliques dont les esters sont doués de propriétés insecticides remarquables.

L'invention a aussi pour objet, en tant que produits industriels nouveaux, utiles notamment pour la mise en oeuvre du procédé de l'invention, sous toutes leurs formes stéréoisomères, à l'état pur ou sous forme de mélanges, les éthers provenant de l'action d'un alcool Z-OH, tel que défini précédemment, sur le composé de formule II :



à l'exception de ceux dans lesquels Z représente un radical méthyle ou un radical éthyle.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (I) dans lesquels Y est différent de méthyle ou d'éthyle.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1 : (1RS, 5SR) 6,6 diméthyl 4-(RS) méthoxy 3-oxa bicyclo /3.1.0./hexan-2-one.

STADE A : 5(RS) méthoxy 2,5-dihydro furan-2-one

Ce composé peut être obtenu selon la méthode décrite par H.S. SCHROETER et col. Liebigs Ann. Chem. 697, 42 (1966).

STADE B : (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4-(RS) méthoxy 3-oxa bicyclo [3.1.0.]hexan-2-one.

On agite, sous atmosphère inerte, 350 mg de 5-(RS) méthoxy 2,5-dihydro furan-2-one dans 15 cm³ de tétrahydrofuran, refroidit à -90°C, introduit lentement la solution de diphényl isopropylidène sulfurane maintenue à -70°C et préparée comme décrit ci-après, laisse une heure à -78°C et une heure à -50°C, puis verse sur une solution aqueuse de phosphate monosodique, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec la phase organique sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange éther de pétrole-éther éthylique (1-1), recueille 480 mg de diphényl sulfure, 260 mg de (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4-(RS) méthoxy 3-oxa bicyclo [3.1.0.]hexan-2-one attendu et 100 mg de lactone n'ayant pas réagi.

Le diphényl isopropylidène sulfurane utilisé au départ de l'exemple 1 a été préparé comme suit :

On agite, sous atmosphère inerte, 950 mg de tétrafluoroborate d'isopropyl diphényl sulfonium dans 15 cm³ de tétrahydrofuran, refroidit à -70°C et introduit, goutte à goutte, 2 cm³ de solution de t-terbutyl-lithium à 1,6M dans le pentane, laisse 30 minutes sous agitation à -70°C, pour compléter la réaction.

EXEMPLE 2 : (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4-(R) [1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0.]hexan-2-one.

STADE A : 5-R [1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one.

On agite 6,5 g d'alcool S α-méthyl (3-phénoxyphényl) méthylique, 3,5 g de 5-(RS) hydroxy 2-(5H)furane, 180 mg d'acide paratoluène sulfonique et 100 cm³ de benzène anhydre, chauffe au reflux pendant trois heures, refroidit, neutralise avec de la triéthylamine, concentre à sec, sous pression réduite, obtient 10 g d'huile que l'on chromatographie sur silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (95-5), isole 5,3 g de 5-R [1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one puis 2 g de 5S [1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy] 2,5-dihydro furan-2-one.

Caractéristiques de l'isomère 5-RSPECTRE de R.M.N. (CDCl₃)

- Pics à 6,07-6,17 p.p.m. attribués à l'hydrogène en 3 de l'hétérocycle;
- 5 Pics à 6,84-7,5 p.p.m. attribués à l'hydrogène en 4 de l'hétérocycle;
- Pic à 5,72 p.p.m. attribué à l'hydrogène en 5 de l'hétérocycle;
- Pics à 1,47-1,57 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle;
- 10 Pics à 4,77-4,87-4,97-5,07 p.p.m. attribués à l'hydrogène benzylique;
- Pics de 6,83 à 7,5 p.p.m. attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

Caractéristiques de l'isomère 5-S15 SPECTRE de R.M.N. (deutérochloroforme)

- Pics à 1,41-1,48 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle;
- Pics à 4,66-4,76 ; 4,87-4,96 p.p.m. attribués à l'hydrogène benzylique;
- Pic à 6,08 p.p.m. attribué à l'hydrogène en position 2 de la
- 20 furanone;
- Pics à 6,06-6,16 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 4 de la furanone;
- Pics à 6,75-7,4 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 de la furanone;
- 25 Pics de 6,75 à 7,4 p.p.m. attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

STADE B : (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4-(R) /1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy / 3-oxa bicyclo [3.1.0]hexan-2-one.

- On agite, sous atmosphère inerte, 400 mg de 5-R /1S (3-phénoxyphényl) α-méthyl méthoxy / 2,5-dihydrofuran-2-one
- 30 dans 15 cm³ de tétrahydrofurane, refroidit à -70°C, introduit lentement une solution à $\approx 2,07M$ de diphényl isopropylidène sulfurane préparée comme à l'exemple 1 mais à partir de 655 mg de sel de sulfonium et 1,5 cm³ de terbutyl-lithium.
- 35 Après une heure à -70°C, on verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse de phosphate monosodique, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche, concentre à sec, cristallise le résidu dans un mélange éther de pétrole-éther éthylique (7-3), on recueille 310 mg de (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4-

(R) $\underline{\underline{[1S (3\text{-phénoxyphényl}) \alpha\text{-méthyl méthoxy}]}}$ 3-oxa bicyclo $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ hexan-2-one. F = 110°C.

En opérant de façon analogue à celle de l'exemple 2, au départ du 5-S $\underline{\underline{[1S (3\text{-phénoxyphényl}) \alpha\text{-méthyl méthoxy}]}}$ 2,5-dihydrofuran-2-one après purification par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange d'éther de pétrole (eb.=35-70°C) et d'éther éthylique (7-3) on obtient le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4-(S) $\underline{\underline{[1S (3\text{-phénoxyphényl}) \alpha\text{-méthyl méthoxy}]}}$ 3-oxa bicyclo $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ hexan-2-one.

10 EXEMPLE 3 : (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4-R-hydroxy 3-oxa bicyclo $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ hexan-2-one.

On agite à 20/25°C, pendant deux heures, 2 g du produit obtenu à l'exemple 2, dans 20 cm³ d'acétone et 5 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N, refroidit à 0/5°C, alcalinise à pH \approx 8 avec du bicarbonate de sodium, lave avec du benzène pour éliminer l'alcool α -méthyl 3-phénoxy benzylique, acidifie la phase aqueuse à pH 1,5/2 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, la sèche, la concentre à sec sous pression réduite et obtient 800 mg de (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4-R-hydroxy 3-oxa bicyclo $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ hexan-2-one, F = 120°C.

$\underline{\underline{[\alpha]_D}} = -110^\circ$ (c = 1%, diméthylformamide).

20 EXEMPLE 4 : (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4- $\underline{\underline{[(1R, 2S, 5R)]}}$ 2-propyl 5-méthyl cyclohexyloxy $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ hexan-2-one.

25 STADE A : 5R $\underline{\underline{[(1R, 2S, 5R)]}}$ 2-propyl 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy $\underline{\underline{[3.1.0.]}}$ (5H) furan-2-one.

On chauffe au reflux dans un appareil du type DEAN-STARK 32,5 g de l-menthol, 21 g de 5-hydroxy 2,5-dihydro furan-2-one, 0,2 g d'acide paratoluène sulfonique et 300 cm³ de benzène, de manière à éliminer, par entraînement azéotropique l'eau formée, ajoute 4 g de 5-hydroxy 2,5-dihydro furan-2-one, maintient au reflux encore pendant une heure, refroidit, lave la solution organique au bicarbonate de sodium, effectue les traitements habituels, concentre à sec sous pression réduite, dilue le résidu obtenu (51,6 g) dans 100 cm³ d'éther de pétrole (eb.= 35-70°C), concentre par distillation,

laisse pendant 17 heures à 0°C, isole par essorage les cristaux formés et obtient 15 g de produit attendu (F=76°C)

On concentre les liqueurs mères à sec, dilue le résidu dans 150 cm³ de benzène, ajoute 200 mg d'acide paratoluène sulfonique, porte le mélange réactionnel au reflux dans un appareil du type DEAN-STARK, refroidit, lave au bicarbonate, à l'eau, sèche, concentre à sec, cristallise le résidu dans l'éther de pétrole (éb.=35-70°C) et obtient 10,35 g de produit attendu, F=76°C.

On fait subir aux liqueurs mères un traitement analogue à celui indiqué ci-dessus et obtient 5,7 g de produit attendu F=76°C.

Un dernier traitement analogue fournit 3,4 g de produit attendu F=76°C.

En résumé, on a obtenu 34,45 g de produit cristallisé pur F=76°C

Le 5R $\left[\begin{array}{l} 1R, 2S, 5R \end{array} \right]$ 2-propyl-2-yl 5-méthyl cyclohexyl oxy $\left[\begin{array}{l} 5H \end{array} \right]$ furan-2-one ainsi obtenu possède les caractéristiques suivantes:

$\left[\begin{array}{l} \alpha \end{array} \right]_D = -139^\circ$ ($c = 1,5\%$, chloroforme)

SPECTRE de R.M.N. (deuterochloroforme)

Pics à 0,75-0,86 p.p.m.; 0,86-1,0 p.p.m.; 0,83-0,94 p.p.m.

attribués aux hydrogènes des méthyles du radical menthyle ;

Pic à 3,66 p.p.m. attribué à l'hydrogène en position 1 du

radical menthyle;

Pics à 6,10-6,11-6,13 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 5 de la furanone;

Pics à 6,16-6,18; 6,25-6,26 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 3 de la furanone;

Pics à 7,13-7,15 ; 7,21-7,23 p.p.m. attribués à l'hydrogène en position 4 de la furanone.

STADE B : (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4- $\left[\begin{array}{l} 1R, 2S, 5R \end{array} \right]$ 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy $\left[\begin{array}{l} 3 \end{array} \right]$ -oxa bicyclo $\left[\begin{array}{l} 3.1.0 \end{array} \right]$ hexan-2-one.

a) Préparation du sulfurane

A 500 mg de fluoborate de diphényl isopropyle phosphonium en suspension dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à -80°C, en une seule fois, 1,2 cm³ de solution 1,5M de t-
butyl-lithium dans le pentane, agite pendant 30 minutes à

-80°C.

b) Formation du cyclopropane

On introduit lentement la solution de sulfurane obtenue précédemment, à -80°C , dans une solution de 255 mg de 5R $\langle(1R, 2S, 5R) 2\text{-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy}\rangle$ (5H) furan-2-one ($F=76^{\circ}\text{C}$) dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant une heure à -80°C , verse sur une solution aqueuse de phosphate monosodique, extrait au chlorure de méthylène, effectue les traitements habituels, concentre à sec, chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole (éb. = $35-70^{\circ}\text{C}$) et d'éther éthylique (8-2) et obtient 220 mg de (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4- $\langle(1R, 2S, 5R) 2\text{-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy}\rangle$ 3-oxa bicyclo $\langle\bar{3}.1.0.\bar{2}\rangle$ hexan-2-one; $F=82^{\circ}\text{C}$.

$$\langle\bar{\alpha}\rangle_D = -195^{\circ} \quad (c = 4\%, \text{ chloroforme})$$

15 SPECTRE de R.M.N. (deuterochloroforme)

Pics à 0,73-1,0 p.p.m. attribués aux hydrogènes du méthyle en position 6 du radical menthyle et aux hydrogènes des méthyles de l'isopropyle en position 2 du radical menthyle.

Pics à 1,15-1,2 p.p.m. attribués aux hydrogènes des méthyles en position 6 du cycle cyclopropyle.

Pic à 2,0 p.p.m. attribué aux hydrogènes en position 1 et 5 du cycle cyclopropyle.

Pic à 3,53 p.p.m. attribué à l'hydrogène en position 1 du radical menthyle.

25 Pic à 5,32 p.p.m. attribué à l'hydrogène en position 4 de la copule lactonique.

EXEMPLE 5 : (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4-hydroxy 3-oxa bicyclo $\langle\bar{3}.1.0.\bar{2}\rangle$ hexan-2-one.

Dans une solution de 805 mg de dérivé menthylé $F=82^{\circ}\text{C}$, obtenu à l'exemple 4, on ajoute lentement 8 cm³ d'une solution aqueuse 0,5N d'acide chlorhydrique, agite pendant 4 heures à 20°C , lave à plusieurs reprises à l'éther de pétrole (éb. $35-70^{\circ}\text{C}$) de manière à éliminer le menthol de la phase aqueuse, concentre la phase aqueuse à sec sous pression réduite et obtient 360 mg de (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4-hydroxy 3-oxa bicyclo $\langle\bar{3}.1.0.\bar{2}\rangle$ hexan-2-one. $F=116^{\circ}\text{C}/120^{\circ}\text{C}$

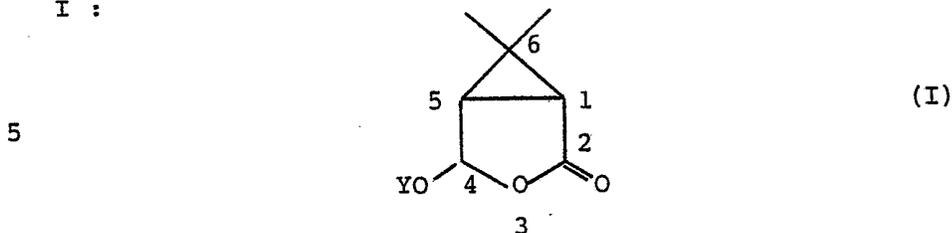
$$\langle\bar{\alpha}\rangle_D = -114^{\circ} \quad (c = 1\%, \text{ diméthylformamide}).$$

De la phase organique, après élimination des solvants,

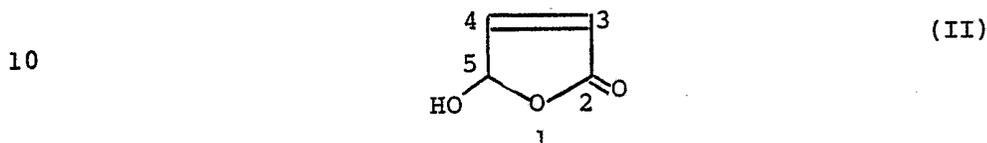
on récupère le menthol, pratiquement pur, avec un rendement quantitatif.

REVENDEICATIONS

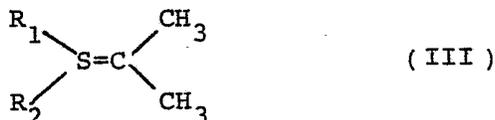
1.- Procédé de préparation de composés de configuration (1RS, 4RS, 5SR), (1R, 4R, 5S) ou (1S, 4S, 5R), de formule I :



dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou le reste organique Z d'un alcool ZO_H éventuellement chiral, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent acide, la 5 RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one, de formule II :



soit avec un alcool achiral ZO_H, soumet l'éther résultant à l'action d'un isopropylidène sulfurane de formule III :



15 dans laquelle R₁ et R₂ représentent soit des groupements aromatiques monocycliques, éventuellement substitués et, notamment, des radicaux phényles éventuellement substitués, par des méthyles, soit des groupements isopropyles, soit des groupements alcoylestertiaires, pour obtenir le composé (I) de structure (1RS, 4RS, 5SR) dans lequel Y représente Z,

20 puis hydrolyse, si désiré, ce composé en milieu acide pour obtenir le composé (I) correspondant dans lequel Y représente de l'hydrogène, soit avec un alcool chiral optiquement actif ZO_H, pour obtenir un mélange d'éthers stéréoisomères dus à l'existence du carbone asymétrique en position 5, mé-

25 lange qui peut être plus riche en l'un des deux diastéréoisomères, sépare par un moyen physique les éthers diastéréoisomères formés, les fait réagir en milieu anhydre avec un isopropylidène sulfurane de formule(III) pour obtenir les éthers

de formule I correspondants de configuration (1R, 4R, 5S) ou (1S, 4S, 5R), formule dans laquelle Y représente Z, que l'on hydrolyse si désiré, en milieu acide, pour obtenir le composé (I) correspondant, dans lesquels Y représente de l'hydrogène.

5
2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent acide en présence duquel on fait réagir la 5RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one et l'alcool ZOH est un acide fort choisi dans le groupe constitué par les acides sulfoniques, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique.

10
3.- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agent acide en présence duquel on fait réagir la 5RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one et l'alcool ZOH est l'acide paratoluène sulfonique.

15
4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'isopropylidène sulfurane est le diphényl isopropylidène sulfurane.

20
5.- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réaction de l'éther de 5-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one et de l'isopropylidène sulfurane est effectuée au sein d'un solvant choisi dans le groupe constitué par l'éther diéthylique ou diméthylique du diéthylèneglycol, l'éther éthylique, le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane.

25
6.- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 5, caractérisé en ce que la réaction de l'éther de 5-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one et de l'isopropylidène sulfurane est effectuée à une température comprise entre -90°C et -30°C.

30
7.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hydrolyse des éthers de formule I est effectuée à l'aide d'un acide fort, en présence d'eau et au sein d'un solvant capable de dissoudre l'eau et le composé à hydrolyser.

35
8.- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 7, caractérisé en ce que l'acide fort est choisi dans le groupe constitué par les acides sulfoniques, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique et l'acide phosphorique.

9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 7 ou 8, caractérisé en ce que le solvant est choisi dans le

groupe constitué par les alkanols, le dioxane, le tétrahydrofuran, le diméthylformamide et certaines cétones aliphatiques.

10.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le reste d'alcool achiral Z est un reste méthyle et que l'on fait réagir alors la 5(RS)-méthoxy 2,5-dihydrofuran-2-one avec le diphényl isopropylidène sulfurane, pour obtenir le (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4-(R,S) méthoxy 3-oxa bicyclo [3.1.0]hexan-2-one que l'on soumet à une hydrolyse acide pour obtenir le (1RS, 5SR) 6,6-diméthyl 4(RS) hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0]hexan-2-one.

11.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le reste d'alcool chiral Z est un reste d'alcool S (α -méthyl 3-phénoxyphényl) méthylique et que l'on fait alors réagir cet alcool avec la 5RS-hydroxy-2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir un mélange de 5R-[1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one et de 5S [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one plus riche en isomère "5R" qu'en isomère "5S", en ce que l'on sépare par chromatographie l'isomère 5R-[1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one, en ce que l'on fait réagir ce composé avec le diphényl isopropylidène sulfurane, pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4R [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4R-hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one.

12.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on opère selon un mode opératoire analogue à celui de la revendication 11, mais en séparant par chromatographie, l'isomère 5S-[1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir, après réaction avec le diphényl isopropylidène sulfurane, le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4S [1S (3-phénoxyphényl) α -méthyl méthoxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4 (S) hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0] hexan-2-one.

13.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le reste d'alcool asymétrique Z est un reste ℓ -menthyle,

en ce que l'on fait réagir cet alcool avec la 5 RS-hydroxy 2,5-dihydrofuran-2-one, obtient un mélange de 5R [1R, 2S, 5R] 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one et de 5S [1R, 2S, 5R] 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one, plus riche en isomère 5R qu'en isomère 5S, sépare par cristallisation l'isomère 5R [1R, 2S, 5R] 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one, en ce que l'on fait réagir ce composé avec le diphenyl isopropylidène sulfurane pour obtenir le (1R, 4R, 5S) 6,6-diméthyl 4-[(1R, 2S, 5R) 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0.]hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1R, 5S) 6,6-diméthyl 4R-hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0.] hexan-2-one.

15 14.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on opère selon un mode opératoire analogue à celui de la revendication 13, mais en séparant, par chromatographie, le 5S [1R, 2S, 5R] 2-prop 2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy 2,5-dihydrofuran-2-one pour obtenir après réaction avec le di-
 20 phényl isopropylidène sulfurane, le (1S, 4S, 5R) 6,6-diméthyl 4-[(1R, 2S, 5R) 2-prop-2-yl 5-méthyl cyclohexyloxy] 3-oxa bicyclo [3.1.0.] hexan-2-one et en ce que l'on soumet, si désiré, ce composé à une hydrolyse acide pour obtenir le (1S, 5R) 6,6-diméthyl 4S-hydroxy 3-oxa bicyclo [3.1.0.]
 25 hexan-2-one.

15.- Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, obtenus selon le procédé décrit à l'une quelconque des revendications 1 à 14.