

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 478 080**

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 80 05630**

Se référant : au brevet d'invention n° 78 34591 du 8 décembre 1978.

(54) Nouveau procédé de dédoublement de l'acide DL cis- ou DL trans-chrysanthémine.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 61/37; C 07 B 19/00.

(22) Date de dépôt..... 13 mars 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 18-9-1981.

(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 : Charles Pavan et Jacques Bulidon.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Pierre Douetteau, Roussel-Uclaf,  
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans la demande de brevet principal, déposée le 8 Décembre 1978, sous le numéro 78-34591, intitulée "Nouveau procédé de dédoublement de l'acide DL cis et DL trans chrysanthémique, la société demanderesse a décrit un procédé qui consiste à faire réagir ledit acide avec la L ou la D-N-méthyl éphédrine au sein d'un solvant organique, à séparer le sel de L-N-méthyl éphédrine d'acide D-cis ou D-trans chrysanthémique ou le sel D-N-méthyl éphédrine d'acide L-cis ou L-trans chrysanthémique qui cristallise, et à le décomposer par hydrolyse acide pour obtenir l'acide correspondant, dédouble.

La demande de brevet principal décrit ainsi, notamment, un procédé de dédoublement de l'acide DL-cis chrysanthémique, qui consiste à faire réagir ledit acide avec la L ou la D-N-méthyl éphédrine au sein d'un solvant organique, à séparer le sel de L-méthyl éphédrine d'acide D-cis chrysanthémique ou de D-N-méthyl éphédrine d'acide L-cis chrysanthémique qui cristallise, et à le décomposer par hydrolyse acide pour obtenir l'acide D-cis ou L-cis chrysanthémique.

La présente demande de certificat d'addition, à pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples, le procédé de dédoublement de l'acide DL cis chrysanthémique, décrit et revendiqué à la revendication 1 ou 2 du brevet principal.

La principale demande de certificat d'addition a ainsi pour objet un procédé de dédoublement de l'acide DL cis chrysanthémique caractérisé en ce que l'on fait réagir ledit acide avec la L ou avec la D N-méthyl éphédrine au sein d'un solvant organique choisi dans le groupe constitué par l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'isopropanol et l'éther isopropylique, sépare le sel de L N-méthyl éphédrine d'acide D-cis chrysanthémique ou de D N-méthyl éphédrine d'acide L cis chrysanthémique qui cristallise, le décompose par hydrolyse acide et obtient l'acide D cis chrysanthémique ou l'acide L cis chrysanthémique.

Selon un mode d'exécution préféré du procédé de la présente invention,

- on effectue la réaction entre l'acide DL cis chrysanthémique et la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein de l'éther isopropylique;
- on chauffe le mélange réactionnel, le cas échéant, jusqu'au reflux, pour obtenir la dissolution totale de la N-méthyl

éphédrine, laisse revenir lentement à température ambiante, puis refroidit, le cas échéant, jusqu'à -10°C avant d'essorer le sel formé.

L'invention a également pour objet un procédé de 5 dédoublement de l'acide DL cis chrysanthémique, qui consiste à faire réagir ledit acide avec la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein du toluène au reflux et est caractérisé en ce que l'on refroidit lentement la solution obtenue à 10 0°C, sépare le sel de L N-méthyl éphédrine d'acide D cis chrysanthémique ou de D N-méthyl éphédrine d'acide L cis chrysanthémique qui cristallise, le décompose par hydrolyse acide et obtient l'acide D cis chrysanthémique ou l'acide L cis chrysanthémique.

L'invention a également pour objet un procédé selon 15 ce qui précède, caractérisé en ce que l'on effectue l'hydrolyse acide du sel obtenu par l'acide chlorhydrique au sein du chlorure de méthylène ou de l'éther isopropylique.

De même que dans la demande principale, l'invention s'étend également à un procédé caractérisé en ce que l'on 20 évapore à sec les liqueurs mères de cristallisation, renfermant le sel de N-méthyl éphédrine d'acide chrysanthémique n'ayant pas cristallisé et traite le sel ainsi obtenu par hydrolyse acide pour obtenir l'acide chrysanthémique correspondant.

25 La base de dédoublement utilisée dans le procédé selon l'invention est facilement récupérable après l'hydrolyse acide selon des procédés connus en eux-mêmes.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits 30 intermédiaires nécessaires dans la mise en oeuvre de l'invention, les sels de L et de D N-méthyl éphédrine des acides D et L cis chrysanthémiques.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

35 Exemple 1 : Préparation de l'acide 2,2-diméthyl 3S-(2'-méthyl 1'-propényl) cyclopropane-1R-carboxylique ou acide D-cis chrysanthémique, dans le toluène.

Stade A : Sel de L N-méthyl éphédrine de l'acide D-cis chrysanthémique.

40 Dans 125 cm<sup>3</sup> de toluène, on introduit 50 g d'acide

DL cis chrysanthémique, ajoute à 20°C, 53,3 g de L N-méthyl éphédrine, porte au reflux, laisse refroidir à 20°C en 7 heures sous agitation lente, refroidit ensuite à 0°C en 4 heures, isole par essorage le précipité formé, le lave au toluène à 0°C et obtient le sel de L N-méthyl éphédrine de l'acide D cis chrysanthémique utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade B : Obtention de l'acide D cis chrysanthémique.

On décompose le sel obtenu au stade A ci-dessus, 10 dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on agite pendant 30 minutes à 20°C, sépare par décantation la phase organique, la lave à l'eau, réextract les phases aqueuses au chlorure de méthylène, réunit les phases organiques, les concentre à sec par distillation sous 15 pression réduite et obtient 20,5 g d'acide D cis chrysanthémique, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = + 69°5 (c = 2% diméthyl formamide), contenant environ 96,4% d'acide D cis et 3,6% d'acide L cis chrysanthémique.

EXEMPLE 2 : Préparation de l'acide D cis chrysanthémique dans l'acétate d'éthyle.

Stade A : Sel de L N-méthyl éphédrine de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1, dans 125 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle.

Stade B : Obtention de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade B de l'exemple 1, et obtient 17,6 g d'acide D cis chrysanthémique, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = + 67°5 (c = 2% Diméthyl formamide), contenant environ 95% d'acide D cis et 5% d'acide L cis chrysanthémique.

EXEMPLE 3 : Préparation de l'acide D cis chrysanthémique dans l'acétone.

Stade A : Sel de la L N-méthyl éphédrine de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1, 35 dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone, en refroidissant et en essorant le sel à 20°C au lieu de 0°C.

Stade B : Obtention de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade B de l'exemple 1, et obtient 14,8 g d'acide D cis chrysanthémique, ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = + 71° (c = 2% diméthyl formamide), contenant environ 97,3% d'acide

D cis et 2,7% d'acide L cis chrysanthémique.

EXEMPLE 4 : Préparation de l'acide D cis chrysanthémique dans l'isopropanol.

5 Stade A : Sel de L N-méthyl éphédrine de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1, dans 125 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, en refroidissant et en essorant le sel à -10°C au lieu de 0°C.

Stade B : Obtention de l'acide D cis chrysanthémique.

10 On opère comme indiqué au stade B de l'exemple 1 et obtient 16 g d'acide D cis chrysanthémique,  $(\alpha)_D = +69^\circ$  ( $c = 2\%$  diméthyl formamide), contenant environ 96% d'acide D-cis et 4% d'acide L cis chrysanthémique.

EXEMPLE 5 : Préparation de l'acide D cis chrysanthémique dans l'éther isopropylique.

15 Stade A : Sel de L N-méthyl éphédrine de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1, dans 125 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, en refroidissant et en 20 essorant le sel à 20°C au lieu de 0°C.

Stade B : Obtention de l'acide D cis chrysanthémique.

On opère comme indiqué au stade B de l'exemple 1, et obtient 20,45 g d'acide D cis chrysanthémique,  $(\sigma)_D = +73^\circ 5$  ( $c = 2\%$  diméthyl formamide), contenant 99% d'acide 25 D cis chrysanthémique et 1% d'acide L cis chrysanthémique.

REVENDICATIONS

- 1) - Procédé de dédoublement de l'acide DL cis chrysanthémique, caractérisé en ce que l'on fait réagir ledit acide avec la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein d'un solvant organique choisi dans le groupe constitué par l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'isopropanol, l'éther isopropylique et le toluène, sépare le sel de L N-méthyl éphédrine d'acide D cis chrysanthémique ou de D N-méthyl éphédrine d'acide L cis chrysanthémique qui cristallise, le décompose par hydrolyse acide et obtient l'acide D cis chrysanthémique ou 10 l'acide L cis chrysanthémique.
- 2) - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la réaction entre l'acide DL cis chrysanthémique et la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein d'un solvant organique choisi dans le groupe constitué par l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'isopropanol et l'éther isopropylique.
- 15 3) - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la réaction entre l'acide DL cis chrysanthémique et la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein de l'éther isopropylique.
- 20 4) - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la réaction entre l'acide DL cis chrysanthémique et la L ou la D N-méthyl éphédrine au sein du toluène, en ce que l'on opère au reflux et en ce que l'on refroidit lentement la solution obtenue à 0°C avant de séparer le sel de L N-méthyl éphédrine d'acide D cis chrysanthémique ou de D N-méthyl éphédrine d'acide L cis chrysanthémique.
- 25 5) - Procédé selon la revendication 1, 2, 3 ou 4, caractérisé en ce que l'on effectue l'hydrolyse acide du sel obtenu, par l'acide chlorhydrique au sein du chlorure de méthylène ou de l'éther isopropylique.
- 30 6) - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on évapore à sec les liqueurs mères de cristallisation, renfermant le sel de N-méthyl éphédrine d'acide chrysanthémique n'ayant pas cristallisé et traite le sel ainsi obtenu par hydrolyse acide pour obtenir l'acide chrysanthémique correspondant.

**2478080**

7) - A titre de produits intermédiaires, nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention, les sels de L et de D N-méthyl éphédrine des acides D et L cis chrysanthémiques.