



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 307/93

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



12 FASCICULE DU BREVET A5

11

638 509

21 Numéro de la demande: 152/83

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

62 Demande scindé de: 937/79

22 Date de dépôt: 31.01.1979

72 Inventeur(s):  
Jacques Martel, Bondy (FR)  
Jean Tessier, Vincennes (FR)  
André Teche, Nanterre (FR)  
Jean-Pierre Demoute, Montreuil-sous-Bois (FR)

30 Priorité(s): 31.01.1978 FR 78 02621

24 Brevet délivré le: 30.09.1983

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

45 Fascicule du brevet  
publié le: 30.09.1983

54 Dérivés de la 3-oxabicyclo(3.1.0)hexane 2-one et leur préparation.

57 On divulgue le mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy]3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, ainsi que sa préparation par action de la lactone de l'acide cis 2,2-diméthyl 3S-(dihydroxyméthyl)cyclopropane-1R-carboxylique sur l'alcool (R,S) α-cyano 3-phénoxy benzylique, en présence d'un agent acide. La séparation des composantes du mélange, notamment par chromatographie sur gel de silice, fournit l'éther premier nommé ci-dessus. Ces nouveaux composés sont des intermédiaires précieux pour la synthèse de l'alcool (S)α-cyano 3-phénoxy benzylique.

## REVENDICATIONS

1. Le mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one,

le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, et

le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one.

2. Le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one selon la revendication 1.

3. Le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one selon la revendication 1.

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'alcool (R'S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique, en présence d'un agent acide, avec la lactone de l'acide cis-2,2-diméthyl 3S-(dihydroxyméthyl)cyclopropane-1R-carboxylique, ce par quoi on obtient un mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one.

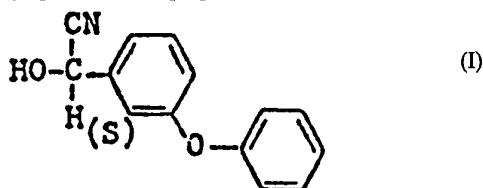
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agent acide en présence duquel on fait réagir l'alcool et le composé lactonique est choisi dans le groupe constitué par l'acide paratoluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide perchlorique, l'acide méthanitrobenzènesulfonique, l'acide 5-sulfosalicyclique et l'acide camphosulfonique.

6. Procédé de préparation de la (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de la (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, caractérisé en ce qu'on prépare, par le procédé selon la revendication 4, un mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, et qu'on sépare ces deux isomères par un moyen physique.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le moyen physique est une chromatographie sur colonne de silice.

La présente invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux, le mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R)[(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one, ainsi que le procédé de leur préparation.

Ces composés sont des intermédiaires précieux pour la synthèse d'un alcool benzylique substitué optiquement actif, de formule:



On connaissait déjà l'alcool (R,S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique qui est un produit racémique. Mais il n'existait, à ce jour, aucune publication décrivant l'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique ou son obtention.

Il existait, il est vrai, des procédés de dédoublement d'alcools comportant des carbones asymétriques.

Par exemple, on savait dédoubler certains alcools racémiques (R,S) en les combinant avec un acide organique optiquement actif, en séparant par un traitement physique convenable l'ester d'alcool (S) et l'ester d'alcool (R), résultant, puis en hydrolysant ces deux esters pour obtenir les alcools de structure (R) et de structure (S).

On connaissait également un procédé plus compliqué consistant à dédoubler des alcools racémiques (R,S) en les combinant à un diacide organique, en faisant réagir l'hémiester résultant, avec une base optiquement active, en séparant par voie physique les deux sels de base optiquement active résultants, pour obtenir le sel de base optiquement active de l'hémiester d'alcool de structure (S) et le sel de base optiquement active de l'hémiester d'alcool de structure (R), à acidifier pour libérer les hémiesters d'alcool (S) et d'alcool (R), puis à hydrolyser ces hémiesters pour obtenir l'alcool de structure (S) et l'alcool de structure (R).

Ces méthodes connues de dédoublement des alcools comportent, comme stade intermédiaire, la formation d'esters. Dans l'étape finale de dédoublement, il est nécessaire d'hydrolyser ces esters pour obtenir l'alcool dédoublé désiré. Il s'est avéré, dans le cas de l'alcool  $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique, que, lorsqu'on effectue l'hydrolyse des esters de cet alcool, en milieu acide ou basique, on n'obtient pas l'alcool dédoublé désiré, mais des produits de dégradation de ce dernier, en particulier l'aldéhyde 3-phénoxybenzoïque et l'acide 2-hydroxy 2-(3-phénoxy)phénylacétique.

Il n'existait donc à ce jour aucun procédé de dédoublement permettant d'obtenir l'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique.

La titulaire a maintenant mis au point un procédé de préparation de l'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique et une des caractéristiques importantes de ce procédé consiste à préparer un éther intermédiaire optiquement actif, le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one. Contrairement aux esters utilisés classiquement pour dédoubler les alcools, cet éther possède une structure qui rend aisée son hydrolyse en milieu acide, ce qui permet d'obtenir l'alcool recherché. De plus, cette obtention se réalise avec un bon rendement.

L'invention permet également d'accéder à l'alcool (R) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique par hydrolyse de l'éther optiquement actif correspondant.

Pour préparer les composés de l'invention, on fait réagir l'alcool (R,S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique, en présence d'un agent acide, avec la lactone de l'acide cis-2,2-diméthyl 3S-(dihydroxyméthyl)cyclopropane-1R-carboxylique pour obtenir un mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one.

On peut ensuite séparer ces deux isomères par un moyen physique et hydrolyser en milieu acide le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one résultant pour obtenir l'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique désiré.

L'agent acide en présence duquel on fait réagir l'alcool et le composé lactonique est choisi notamment dans le groupe constitué par l'acide paratoluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide perchlorique, l'acide méthanitrobenzènesulfonique, l'acide 5-sulfosalicyclique et l'acide camphosulfonique.

Le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one peut être séparé de son isomère, le (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one par cristallisation dans un solvant ou par chromatographie.

Cette séparation peut être effectuée d'une façon particulièrement commode par chromatographie sur colonne de silice.

L'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique est un produit très utile sur le plan industriel. Il est connu, en effet, dans le domaine des composés pyrétrinoïdes, que les esters d'acides cyclopropanecarboxyliques d'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique possèdent, en général, une activité insecticide beaucoup plus élevée que les esters d'alcool (R) correspondants.

L'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique permet, par exemple, de préparer par simple estérification son ester avec l'acide (1R)cis-2,2-diméthyl 3-(2',2'-dibromovinyl)cyclopropane-1-carboxylique, composé bien connu pour son activité insecticide remarquable.

Certains des esters d'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique cependant n'ont pu être préparés à ce jour, faute de disposer d'alcool de configuration (S). C'est ainsi, par exemple, que l'ester d'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique de l'acide D 2-isopropyl 2-parachlorophénylacétique était jusqu'à ce jour impossible à obtenir. Grâce à la présente invention, par estérification de l'alcool (S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique à l'aide du chlorure de l'acide D 2-isopropyl 2-parachlorophénylacétique, il est maintenant aisé de préparer ce composé, qui s'est révélé posséder d'excellentes propriétés insecticides.

L'exemple suivant illustre l'invention.

*Mélange de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one:*

On mélange 22,5 g d'alcool (R,S) $\alpha$ -cyano 3-phénoxybenzylique, 9,46 g de lactone de l'acide cis-2,2-diméthyl 3S-(dihydroxyméthyl)-cyclopropane-1R-carboxylique, 0,150 g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté, porte à 80°C sous un vide de 10<sup>-2</sup> mm de mercure, maintient le mélange réactionnel pendant 2 h dans ces conditions, l'eau formée étant éliminée par distillation. On refroidit à 20°C et obtient 30,70 g de mélange brut de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-

one et de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(R)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one (contenant comme impuretés principalement les produits de départ n'ayant pas réagi) (mélange A).

5 *(1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one:*

On chromatographie le mélange obtenu ci-dessus sur gel de silice, en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (95/5) et obtient 10,9 g de (1R,5S)6,6-diméthyl 4(R) [(S)-cyano (3'-phénoxyphényl)méthoxy] 3-oxabicyclo (3.1.0)hexan-2-one.

F = 126°C, ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = -71° (c = 1%, benzène)

*Spectre ultraviolet (éthanol)*

15 Inflexion à 226 nm (E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 319), inflexion à 267 nm (E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 52), inflexion à 271 nm (E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 56), maximum à 276 nm (E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 60), inflexion à 280 nm (E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 48)

*Dichroïsme circulaire (dioxanne)*

$\Delta\epsilon$  = -4,2 à 225 nm (max)

20  $\Delta\epsilon$  = +0,39 à 287 nm (max)

*Spectre de RMN (deutérochloroforme)*

Pics à 1,18-1,23 ppm, caractéristiques des hydrogènes des méthyles géminés, pics à 1,98-2,08 et 2,15-2,25 ppm, caractéristiques des hydrogènes du cyclopropyle; pics à 5,53-5,56 ppm, caractéristiques de l'hydrogène porté par le même carbone que le groupement nitrile, et de l'hydrogène en position 4, pics à 6,91-7,25 ppm, caractéristiques des hydrogènes des noyaux aromatiques.