

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 659 082

②1 N° d'enregistrement national :

90 02724

⑤1 Int Cl^s : C 07 D 333/72; C 07 C 13/19

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.03.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.09.91 Bulletin 91/36.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Duchesne Jean-Pierre.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveau sulfolènes, leur procédé de préparation et leur utilisation.

⑤7 La présente invention concerne de nouveaux dérivés
du sulfolène et plus particulièrement le 4,4-diméthyl 2,2-
dioxo 1, 2, 4, 5, 6, 7-hexahydrobenzo[c] thiophène.

Ces dérivés sont préparés par mise en contact de la myr-
cène sulfone avec un acide fort.

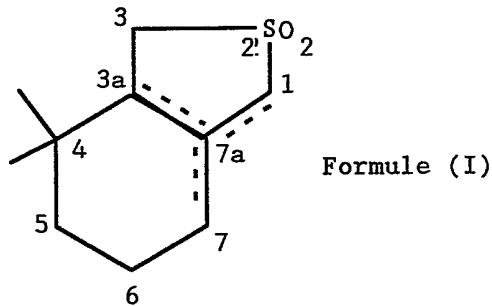
Les dérivés de la présente invention sont utilisés comme
intermédiaires de synthèse dans la préparation de la vita-
mine A.

FR 2 659 082 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés du sulfolène, leur procédé de préparation et leur utilisation dans la préparation des gamma et delta pyronènes et l'utilisation de ces derniers pour la synthèse de la vitamine A. Elle concerne plus particulièrement trois isomères des 4,4-diméthylhexahydrobenzothiophène 2,2-dioxyde.

Ces dérivés répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle la ligne discontinue représente une seule double liaison qui peut ainsi être située en position 3a-7a, 1-7a, 7a-7.

Les trois isomères de la présente demande sont ainsi :

- le 4,4-diméthyl 2,2-dioxy 1,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo[c] thiophène
- le 4,4-diméthyl 2,2-dioxy 3,3a,4,5,6,7-hexahydrobenzo[c] thiophène
- le 4,4-diméthyl 2,2-dioxy 1,3,3a,4,5,6-hexahydrobenzo[c] thiophène.

On préfère parmi ces isomères le 4,4-diméthyl 2,2-dioxy 1,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo[c] thiophène ou isomère β .

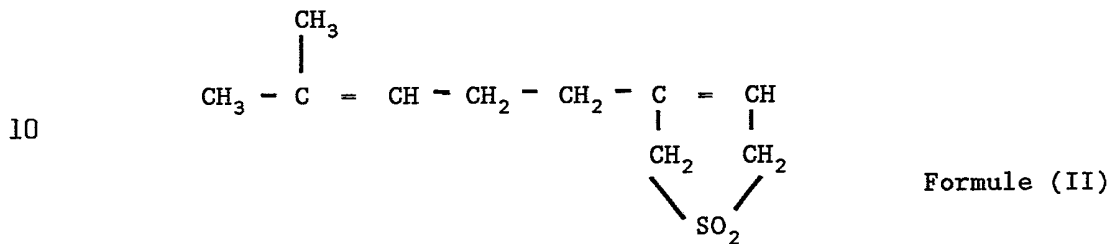
Les principaux documents connus dans l'art antérieur décrivant des dérivés de la familles des dioxythiophènes substitués en position 2 du cycle thiophène par une chaîne terpénique sont les brevets US 3.176.022 et US 3.075.003 qui décrivent la sulfonation du myrcène par le dioxyde de soufre suivie de son hydratation en milieu sulfurique et de sa décomposition à la chaleur qui permettent d'obtenir le méthyl-2 méthylène-6 octène-7 ol-2. Ces dérivés sont utilisés en parfumerie.

Les principales méthodes d'accès aux pyronènes sont la deshydratation du cyclogeraniol et la décomposition des sels d'oniums

β -cyclogeranyliques comme décrit dans les brevets US 4179468 et US 4244890 pour préparer les gamma et delta pyronènes.

Aucun texte de l'art antérieur ne décrit ni ne suggère des dérivés de l'hexahydrobenzothiophène dioxo-2,2 qui sont d'après la présente invention des intermédiaires de synthèse utiles dans la production de la vitamine A.

Les composés selon l'invention de formule générale (I) sont préparés à partir de la myrcène sulfone ou thiophène 2,5-dihydro 3-(4-méthyl 3-pentényl)1,1- dioxyde de formule (II)



par cyclisation en présence d'un acide fort contenant moins de 5 % d'eau.

Les acides forts sont choisis notamment parmi :

- l'acide sulfurique
- 15 - les acides alkyl, aryl ou halogène sulfoniques de formule RSO_3H tels que notamment :
 - . l'acide méthanesulfonique ($\text{R} = \text{CH}_3-$)
 - . l'acide paratoluènesulfonique ($\text{R} = \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$)
 - . l'acide triflique ($\text{R} = \text{CF}_3-$)
 - 20 . l'acide fluorosulfonique ($\text{R} = \text{F}-$)
 - . l'acide chlorosulfonique ($\text{R} = \text{Cl}-$)
 - . les résines sulfoniques telles que l'amberlite 15
- les résines Nafions
- l'acide perchlorique

- les catalyseurs hétérogènes acides tels que :
- . les silices acidifiées par un traitement acide (HF...)
 - . les alumines acidifiées par un traitement acide (HF...)
 - . les oxydes acides de métaux de transition
 - 5 . les zéolithes
 - . les argiles acidifiées.

On préfère utiliser l'acide sulfurique.

L'acide peut être utilisé seul, il est alors réactif et solvant ou en présence d'un solvant inerte dans les conditions de la
10 réaction, miscible avec l'acide et avec les produits de réaction.

Parmi les solvants inertes on peut citer : les solvants halogénés tels que le dichlorométhane, les acides carboxyliques tels que l'acide acétique, leurs esters tels que l'acétate d'éthyle, les solvants nitrés comme le nitrométhane ou le nitrobenzène et les
15 sulfones comme le sulfolane.

En général, lorsqu'un solvant est utilisé, la vitesse de réaction est réduite, il y a aussi apparition d'une quantité plus importante d'isomères α et γ .

Lorsque la réaction est réalisée dans l'acide sulfurique,
20 on préfère utiliser un rapport volumique acide fort à la sulfone de formule (II) inférieur à 1 et de préférence compris entre 0,10 et 0,50.

Lorsqu'on utilise un acide sulfonique, on préfère utiliser un rapport molaire acide sulfonique à la sulfone de formule (II)
25 compris entre 0,1 et 0,5.

Le rapport sera adapté par l'homme de l'art :

- à la vitesse optimale de réaction désirée
- à la nature des isomères recherchés
- à la viscosité du milieu réactionnel.

30 Les conditions réactionnelles optimales sont telles que la température est de préférence inférieure à 0°C et encore plus préférentiellement comprise entre -10°C et 0°C. La durée de la réaction sera adaptée aux conditions réactionnelles. La mise en oeuvre

de l'invention dépend de l'utilisation ou non d'un solvant.

Dans le cas de l'acide sulfurique, on préfère couler la sulfone dans l'acide et arrêter la réaction à la fin de la coulée.

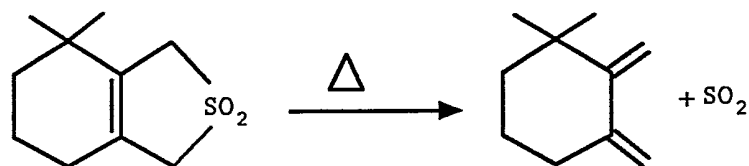
En utilisant, dans les conditions de la réaction, un acide dilué dans un solvant inerte le contact de la sulfone de formule (II) et de l'acide fort peut être prolongé avantageusement au-delà de la coulée de l'acide fort dans la solution de la sulfone.

La matière première mise en oeuvre qui est la myrcène sulfone de formule (II) est préparée par mise en contact du myrcène avec le dioxyde de soufre en présence d'un inhibiteur de polymérisation à une température comprise entre 60 et 100°C tel que décrit notamment dans le brevet US 3.176.022 colonne 1, lignes 50 à 60.

Le myrcène utilisé au départ peut être un produit pur ou un produit brut contenant par exemple des sous-produits terpéniques de synthèse tels que le limonène.

Les produits de formule (I), objet de la présente invention sont des intermédiaires de synthèse de la vitamine A.

Ils sont aisément transformés en δ pyronène par chauffage à haute température éventuellement en présence d'un catalyseur basique selon par exemple la réaction suivante à partir de la β sulfone de formule (I):



Le catalyseur basique est choisi parmi les oxydes métalliques tel que l'alumine, la chaux, la magnésie. On utilise de 10 à 100 % en poids de catalyseur par rapport à la sulfone de formule (I). Lorsque l'on utilise un catalyseur à base d'un oxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux, on préfère utiliser 100 % de catalyseur par rapport à la sulfone.

La température de réaction est de préférence supérieure à 150°C et encore plus préférentiellement comprise entre 250°C et 300°C

quand on n'utilise pas de catalyseur et entre 150 et 250°C quand on utilise un catalyseur.

La réaction peut être mise en oeuvre en continu ou en discontinu.

5 Le δ pyronène obtenu après crackage du composé de formule (I) est facilement purifié par distillation.

Le δ pyronène est utilisé dans la synthèse d'intermédiaires cyclogeranyliques utilisables dans la synthèse de la vitamine A et des caroténoïdes tels que décrit par exemple dans le
10 brevet DE 1.025.871 ou dans l'article de K. TAKABE and Coll., Chem. and Ind. (1980) page 540.

Il peut aussi être utilisé comme intermédiaire de synthèse en parfumerie pour préparer l' α -cyclogéranol.

15 Les exemples suivants donnés à titre nullement limitatifs permettent une meilleure compréhension de l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

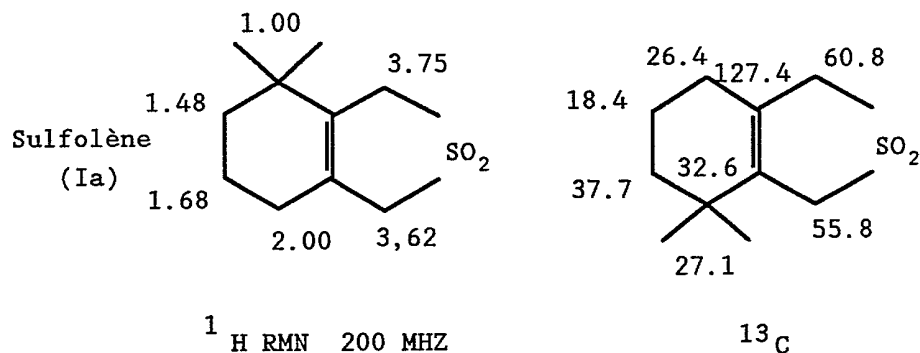
Dans un ballon de 100 ml, on refroidit à -10°C sous forte agitation 25 ml H_2SO_4 à 98 %. Puis, en 10 mn environ, on coule 6,0 g de sulfolène du myrcène à 95 % obtenu selon l'exemple 1 du brevet US 3.075.003 (28,5 mmole) en maintenant la température au-dessous de 0°C .

La solution brune, visqueuse est agitée 10 mn à 0°C puis coulée lentement sur 100 g d'un mélange eau-glace sous forte agitation.

Le solide blanc qui précipite est filtré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité puis séché à 20°C sous 1 mmHg pour donner 5,9 g de produit brut.

Après recristallisation dans 20 ml d'éther isopropylique, on obtient 5,10 g (25,5 mmoles, Rdt = 90 %) de sulfolène du δ pyronène (Ia) sous forme de paillettes blanches PF = 90°C .

Analyse par spectrométrie RMN

EXEMPLE 2

Dans un ballon de 2 litres muni d'une agitation mécanique puissante, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, on dissout 500 g de sulfolène du myrcène à 95 % (2,375 moles) dans 100 ml de chlorure de méthylène. En maintenant la température à 0°C on coule en 2 heures une solution de 121 g d'acide méthanesulfonique 98 % dans 100 ml de chlorure de méthylène.

Après 15 mn, on verse sur un mélange de 500 ml eau et de

100 g de glace on extrait avec 500 ml de chlorure de méthylène et 300 ml d'acétate d'éthyle.

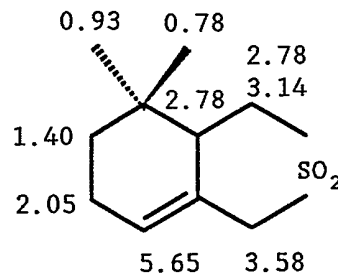
Après évaporation des solvants, on obtient 450 g d'une huile brune très épaisse.

5 Par cristallisation dans 2 l d'éther isopropylique, on obtient 300 g d'un solide blanc qui par chromatographie sur silice permet d'obtenir :

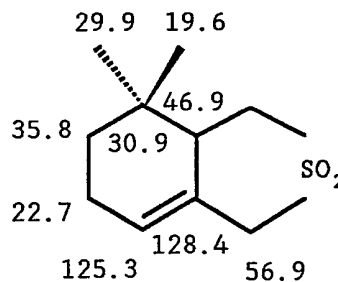
- 240 g de sulfolène Ia PF = 90 °C
- 20 g de sulfone Ib PF = 87 °C
- 10 - 20 g d'un mélange de sulfones Ib et Ic.

La structure des sulfones Ib et Ic a été déterminée par RMN dans CHCl₃ ref. HMD

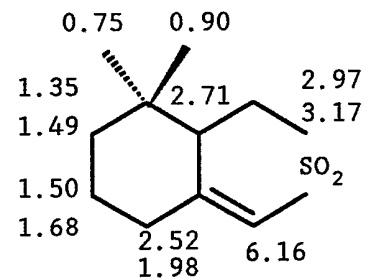
¹HRMN 360 MHZ



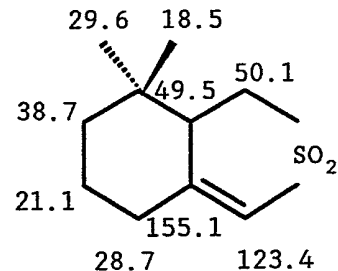
13 CRMN 90 MHZ



Sulfolène Ic



Sulfolène Ib



Sulfolène Ib

15 L'analyse a posteriori du mélange brut a permis de déterminer sa composition en masse :

- 2,5 % hydrocarbures
- 12,6 % sulfolène du myrcène

84 % sulfones cycliques

I_a 85 %

I_b 10 %

I_c 5 %

5 soit un taux de transformation =

nombre de moles de produit transformé

= 85%

nombre de moles de matière première introduite

10 Le rendement par rapport à la sulfone engagée I_a est
d'environ 72 %, I_b environ 8,5 %, I_c environ 4,3 %.

EXEMPLE 3 PYROLYSE DE I_a

Dans un ballon de 500 ml monté sur évaporateur rotatif, on charge :

- 15 - 40 g de sulfolène cyclique I_a (0,2 mole)
- 6 g d'alumine neutre activité I.

Sous vide de 150 mmHg, on porte le ballon en rotation à 200-250 °C.

Le distillat est condensé à 20 °C et recueilli dans un ballon à 0 °C.

20 On obtient 19,5 g d'un liquide mobile incolore constitué de :

- 17 g δ pyronène
- 2,5 g sulfolène I_a
(par analyse ¹H RMN)

25 Une flash distillation Eb = 102 °C/150 mmHg du produit brut permet d'obtenir 15 g de δ pyronène pur analysé par chromatographie en phase vapeur, Rdt : 55 %.

-

9

EXEMPLE 4 PYROLYSE DE Ia

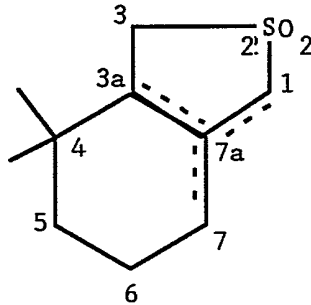
Dans un ballon de 100 ml monté sur un évaporateur rotatif,
on charge :

- 10 g sulfolène cyclique Ia (0,05 mole)
- 5 - 10 g oxyde de calcium en poudre

Sous vide de 40-50 mmHg, on porte le ballon en rotation à 200-220 °C, on piège à -80 °C 4,2 g de δ pyronène pur par analyse par chromatographie phase gazeuse et RMN (Rdt = 62 %).

REVENDICATIONS

1 - 4,4-diméthyl 2,2-dioxo hexahydrobenzo[c] thiophène de formule (I) :



Formule (I)

5 dans laquelle il existe une double liaison située en position 3a-7a, 1-7a ou 7a-7.

2 - 4,4-diméthyl 2,2-dioxo 1,3,4,5,6,7-hexahydrobenzo[c] thiophène.

10 3 - Procédé de préparation des 4,4-diméthyl 2,2-dioxo hexahydrobenzo[c] thiophènes caractérisé en ce qu'on met en contact le 3-(4-méthyl 3-pentényl)1,1 dioxyde-2,5 dihydro thiophène avec un acide fort.

15 4 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'acide fort est un acide contenant moins de 5 % d'eau et de préférence moins de 2 %.

20 5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4 caractérisé en ce que l'acide fort est choisi parmi l'acide sulfurique, les acides sulfoniques, l'acide perchlorique et les catalyseurs hétérogènes acides et est de préférence l'acide sulfurique.

6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que les acides sulfoniques sont choisis parmi l'acide méthane sulfonique,

l'acide paratoluènesulfonique, les résines sulfoniques.

5 7 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce qu'on ajoute un solvant inerte dans les conditions de la réaction choisis parmi les solvants halogénés, les acides et les esters carboxyliques, les solvants nitrés, le sulfolane.

8 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le solvant est le dichlorométhane.

10 9 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le rapport volumique de l'acide sulfurique au thiophène 2,5-dihydro 3-(4-méthyl 3-pentényl)1,1-dioxyde est inférieur à 1 et de préférence compris entre 0,10 et 0,50.

10 - Utilisation des composés de formule (I) pour la préparation du δ pyronène caractérisé en ce qu'on le chauffe à une température supérieure à 150°C.

15 11 - Utilisation des composés de formule (I) selon la revendication 10 caractérisée en ce que l'on chauffe en présence d'un catalyseur à base d'un oxyde métallique.

12. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce qu'on chauffe à une température comprise entre 150 et 250°C.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9002724
FA 439022

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,Y	US-A-3 176 022 (J.H. BLUMENTHAL) * Colonnes 1,2 * ---	1-12
Y	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 12, 1983, pages 1247-1250, Pergamon Press Ltd, GB; R. BLOCH et al.: "A general and stereoselective synthesis of (E,E)-conjugated dienes" * L'article en entier * -----	10-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 333/00 C 07 C 13/00 C 07 C 1/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13-11-1990		CHOULY J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P/413)