

377100

P.- 44.051

Nº 1335 E

377100



SECCION
CLASIFICACION
CLASE <u>C07</u> <u>A01</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>N</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS ACIDOS CIS-CRISANTE MICO RACEMICOS U OPTICAMENTE ACTIVOS"

(Clase Internacional C07c)

=====

El presente invento tiene como objeto un nuevo procedimiento de preparación de ácidos cis-crisantémicos o ácidos cis-dimetil-3,3(metil-2' propenil-1')-2 ciclopropano -1-carboxílicos.

5 De modo más preciso, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los ácidos cis-crisantémicos racémico, de configuración (1R,2S) o de configuración (1S,2R) partiendo, respectivamente, de los ácidos trans

20.2.70.



3 MAR 1970

dimetil-3,3(hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílicos racémico, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R).

5 El ácido d-cis-crisantémico (1R,2S) presenta un gran interés industrial dado que forma, con el alcohol bencil-5 furil-3 metílico un éster dotado de notables propiedades insecticidas (véase la solicitud de patente francesa del 7 de febrero de 1969, titulada "Nuevos ésteres de ácidos ciclopropanocarboxílicos y procedimiento de preparación" número PV 69 02 885). Así es, por ejemplo, como 10 el d-cis crisantemato (1R,2S) de bencil-5 furil-3 metilo posee una actividad letal, sobre moscas, igual a 11,5 veces la de las piretrinas naturales.

15 Ciertos ésteres del ácido l-cis crisantémico (1S,2R), tal como el éster de aletrolona, poseen igualmente, por su parte, una actividad insecticida no despreciable.

20 Ya existían procedimientos que permitían la obtención del ácido cis-crisantémico al estado racémico u ópticamente activo, partiendo del ácido dl-cis trans crisantémico preparado por vía sintética (véase por ejemplo la patente francesa número 1.536.458). Estos procedimientos eran relativamente largos y costosos.

25 El procedimiento de preparación de los ácidos cis-crisantémicos racémico u ópticamente activos, objeto del invento, está ilustrado por el esquema anejo. Está caracterizado esencialmente por que se transforma un ácido trans-dimetil-3,3(hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, II, racémico u ópticamente activo, en 30 su éster metílico, por acción de un reactivo clásico de 20.2.70.



esterificación, se somete al trans-dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxilato de metilo, III, racémico u ópticamente activo resultante, a la acción de un agente básico, para obtener la lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2'-metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, IV, de configuración en posición 1 inversa a la del compuesto III, se trata este compuesto, IV, con un ácido de Lewis en presencia de una base terciaria, para formar el ácido cis-crisantémico, I, deseado, estando este compuesto bajo forma racémica, de configuración (1R, 2S) o de configuración (1S,2R) según que el compuesto de partida, II, sea por su parte racémico, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R).

Como reactivo clásico de esterificación para preparar el éster metílico del ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, III, puede utilizarse especialmente metanol en presencia de un catalizador ácido, tal como el ácido paratoluensulfónico o el sulfato dimetílico en presencia de un agente básico tal como bicarbonato de sodio.

Para evitar la formación de productos secundarios, es preferible no obstante recurrir a métodos de esterificación más suaves, tales como los métodos que consisten en emplear en calidad de reactivo de esterificación el metanol en presencia de dimetilcetal de la acetona [véase N. B. LORETTE y J.H. BROWN, J. Org. chem. 24 261 (1959)].

Según un modo operatorio actualmente preferido, la esterificación del ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, II, se realiza por medio del diazometano. La esterificación con el

30
20.2.70.



diazometano se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano, y se trabaja ventajosamente a alrededor de 0°C.

Las dos etapas siguientes del procedimiento del invento son particularmente características.

Se trata en primer lugar de la transformación del trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxilato de metilo, III, en lactona del ácido cis-dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, IV, con inversión de configuración del centro 1. El paso del éster trans, III, a un compuesto epímero de estructura cis, IV, parecía a priori difícil de realizar. Se sabe, en efecto, que en la serie crisantémica, o análoga, los compuestos de configuración trans son termodinámicamente más estables que los compuestos correspondientes de configuración cis y que por lo tanto es la transformación cis \longrightarrow trans la que es favorecida a costa de la transformación inversa.

Ahora bien, se ha encontrado que era posible llegar al resultado deseado tratando el éster trans, III, con un reactivo básico.

La acción del agente básico tiene como efecto provocar la inversión del centro 1 lo cual conduce a un compuesto de configuración cis que puede estabilizarse formando una lactona del tipo IV. El equilibrio de reacción es desplazado en favor de la lactona cis, IV, que se obtiene de esta manera con un buen rendimiento.

Para efectuar la transformación del éster trans, III, en lactona cis, IV, se utiliza, en calidad de reactivo básico, un amiduro alcalino, tal como amiduro de sodio, 20.2.70.



un hidruro alcalino, tal como hidruro de sodio, un alcoholato alcalino, tal como metilato de sodio, etilato de sodio o terbutilato de potasio. Esta transformación se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como dioxano, éter dimetílico del dietilenglicol, benceno, tolueno.

5 El modo operatorio actualmente preferido para realizar la transformación del éster trans, III, en lactona cis, IV, consiste en utilizar el terbutilato de potasio como base y el benceno como disolvente, trabajando en medio anhidro.

10 Una vez preparada la lactona cis, IV, se trata de transformarla en el ácido cis-crisantémico correspondiente, I, y esta es la segunda etapa particularmente característica del procedimiento.

Esta transformación es difícil de llevar a buen
15 término; en efecto, ya había sido realizada en la serie racémica por S.H. HARPER y R.A. THOMPSON [(J. Sci. Food. Agric. vol. 3 230 (1952)] por calentamiento de la lactona cis, IV, en una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico. No obstante, estos autores no habían obtenido más que un rendimiento
20 pequeño de ácido cis-crisantémico impuro por razón de la existencia, en solución acuosa de un ácido protónico tal como ácido sulfúrico, de un equilibrio, poco favorable, entre la lactona cis, IV, y el ácido cis-crisantémico, I.

Se ha encontrado ahora que era posible transformar
25 la lactona cis, IV, en ácido cis-crisantémico, I, con un buen rendimiento haciendo actuar sobre la lactona cis, IV, un ácido de Lewis, en presencia de una base terciaria que fija el ácido a medida de su formación.

El porcentaje de formación de ácido cis es entonces bien superior al que resultaba del equilibrio existente
30 20.2.70.

3 MAR 1970

te, en el seno de una solución acuosa de ácido protónico, entre la lactona cis, IV, y el ácido cis I.

El ácido de Lewis, actualmente preferido, utilizado para transformar la lactona del ácido cis-dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, IV, en ácido cis-crisantémico, I, es el bromuro de magnesio hexahidratado, al estado fundido.

La base terciaria que se emplea para efectuar la apertura del ciclo lactónico del compuesto, IV, y la deshidratación que conduce al ácido cis-crisantémico es trietilamina, tripropilamina, quinina, etc.... o preferentemente piridina.

Después de reacción del bromuro de magnesio con la lactona, IV, en presencia de una base terciaria, el ácido d-cis crisantémico formado se encuentra, en su mayor parte, bajo forma de un complejo bromomagnésico. Por acción de ácido y especialmente por acción de una mezcla de solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico y de dioxano (1-1), este complejo es descompuesto con liberación del ácido crisantémico.

El ácido cis-crisantémico bruto así obtenido es purificado de modo cómodo por intermedio de una de sus sales de base ópticamente activa, especialmente por intermedio de las sales de quinina o de alfa-feniletilamina.

Los ácidos trans-dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, racémico, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R), utilizados como compuestos de partida del procedimiento del invento, se obtienen de modo cómodo por acción de una solución acuosa diluida de ácido sulfúrico respectivamente sobre

20.2.70.



los ácidos trans-crisantémicos racémico, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R) según el método de S.H. HARPER y R.A. THOMPSON J. Sci. Food. Agric. vol. 3 230 (1952).

5 Un ejemplo de tal preparación, en el caso de compuesto de la configuración (1S,2S), está dado más adelante a título indicativo en la parte experimental.

Los ácidos trans crisantémicos ópticamente activos, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R) 10 son preparados, por su parte, por acción de reactivos de desdoblamiento sobre el ácido dl-trans crisantémico o sobre una mezcla de ácidos dl-cis trans crisantémicos, que resulta de los procedimientos de síntesis clásicos.

El ácido l-trans crisantémico (1S,2S), por su 15 parte, proporciona ésteres de actividad insecticida pequeña y constituye, por esta razón, un subproducto difícilmente aprovechable de la síntesis crisantémica.

El procedimiento del presente invento permite, en un número restringido de etapas, revalorizar el ácido 20 l-trans crisantémico (1S,2S) transformándolo en ácido d-cis-crisantémico (1R,2S) cuyo éster bencil-5 furil-3 metílico ha mostrado poseer una actividad insecticida elevada.

El ejemplo siguiente ilustra el invento pero 25 sin conferirle ningún carácter limitativo.

Preparación: Acido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico.

En 750 cm³ de solución acuosa de ácido sulfúrico al 5% (es decir que contiene 5 g de ácido sulfúrico por 30 100 cm³), se introducen 1 g de laurilsulfato de sodio y 15 20.2.70.



g de ácido l-trans crisantémico o de ácido trans dime-
til-3,3 (metil-2' propenil-1')-2S-ciclopropano-1S carbo-
xílico / $\alpha / _D^{20} = - 14,5^\circ$ ($c = 1,2\%$, en etanol), compuesto
5 descrito por I.G.M. CAMPBELL y S.H. HARPER J. Sci. Food.
Agric. 3, 189 (1952), se calienta a reflujo la mezcla de
reacción, se mantiene a esta temperatura durante 3 horas
y 30 minutos, se enfría, se extrae la fase acuosa con
éter de petróleo, (P. de eb.: 35-70°C) y se lava la fase
orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de
10 sodio. El ácido l-trans-crisantémico de partida no trans-
formado se disuelve en la fase orgánica. Por concentra-
ción hasta sequedad de esta fase orgánica, se obtienen
6,55 g de ácido l-trans-crisantémico que son susceptibles
de volver a ser utilizados.

15 Las aguas madres acuosas, a las que se han
añadido las aguas de lavado, están saturadas con cloruro
de sodio. Se extrae la fase acuosa con éter etílico, se
lavan los extractos etéreos con una solución acuosa satura-
da de cloruro de sodio, se secan, se concentran hasta se-
20 quedad y se obtienen 9,3 g de ácido trans-dimetil-3,3 (hi-
droxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico,
P. de f. = 72-73°C, / $\alpha / _D^{20} = + 28^\circ$ ($c = 0,66\%$, en cloro-
formo).

Este compuesto está descrito por S. H. Harper
25 y R.A. THOMPSON Journ. Sci. Food. Agric. volumen 3, 230
(1952).

EJEMPLO: Acido cis dimetil-3,3(metil-2' prope-
nil-1')-2S ciclopropano-1R-carboxílico o ácido d-cis cri-
santémico.

30
11.3.70.

Etapa A: Trans-dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2'



propil)-2S ciclopropano-1S-carboxilato de metilo.

En 20 cm³ de cloruro de metileno se disuelven 8,1 g de ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico, se enfría a 0°C la solución obtenida, se añade, bajo agitación, una solución clorometilénica de diazometano al 2% en cantidad tal que no se observa efervescencia y que se comprueba en el medio de reacción la persistencia de una ligera coloración amarilla. Se agita a 0°C, durante 5 minutos, se destruye el exceso de diazometano vertiendo la solución de reacción sobre alúmina, se elimina la alúmina por filtración, se concentra el filtrado hasta sequedad, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de benceno y de acetato de etilo (9-1) y se recogen 7,65 g de trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxilato de metilo / $\alpha / _D^{20} = + 28,5^{\circ}$ ($c = 0,77\%$, en cloroformo), / $n / _D^{20} = 1,4600$.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: Lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R-carboxílico.

En un matraz de fondo redondo provisto de un sistema decantador de agua, revestido con siliporita (aluminosilicatos de metales alcalinos deshidratados susceptibles de fijar el agua), se introducen 25 cm³ de benceno, 3,11 g de trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxilato de metilo, se calienta a reflujo la mezcla, se mantiene a esta temperatura durante una hora para deshidratar completamente el medio, se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,835 g de terbutilato

30
11.3.70.

377100



de potasio (con una concentración de 95%), se mantiene el reflujo durante 30 minutos, se enfría, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua y de hielo, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se lavan con agua los extractos etéreos reunidos, se secan, se concentran hasta sequedad, se purifica el producto obtenido por empastado en éter de petróleo (p. de eb. = 35-70°C), se seca y se recogen 1,625 g de lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R-carboxílico, p. de f. = 83°C, / $\alpha / _D^{20} = 73,5^\circ$ ($c = 1,2\%$, en cloroformo).

Por acidificación de las aguas madres acuosas, extracciones con éter y evaporación del disolvente, se obtienen 0,465 g de ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico.

La lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R carboxílico, obtenida en la etapa B, está descrita por S. H. HARPER y R. A. THOMPSON J. Sci. Food. Agric. volumen 3, 230 (1952).

Etapa C: Ácido cis dimetil-3,3 (metil-2' propil-1')-2S ciclopropano-1R-carboxílico o ácido d-cis crisantémico.

En 1,1 g de bromuro de magnesio hexahidratado, fundido, se introducen 0,65 cm³ de piridina y 1 g de lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R-carboxílico, se calienta la mezcla de reacción a 125°C, se mantiene a esta temperatura durante 14 horas, se enfría, se añade una mezcla de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y de éter etílico, se agita, se aísla por filtración con succión el precipitado formado, se lava, se seca y se obtienen 0,705 g de complejo bromomagnesiano del ácido d-cis crisantémico, p. de f. = 200-230°C (fusión 11.3.70).

17 MAR 1970



pastosa) (producto A).

5 Se separa la fase etérea por decantación, se extraen las aguas madres acuosas con éter, se lavan los extractos etéreos reunidos, sucesivamente, con una solución acuosa diluída de sosa, después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan, se concentran hasta sequedad y se obtienen 0,183 g de lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R carboxílico, P. de f. = 82°C que se puede utilizar de nuevo.

15 Se acidifican las aguas de lavado alcalinas, se extraen con éter etílico, se lavan los extractos etéreos con agua, se secan, se concentran hasta sequedad y se obtienen 0,213 g de ácido d-cis crisantémico bruto (producto B).

20 El producto A (0,705 g) es introducido en una mezcla de solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico y de dioxano (1-1), se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se extrae la mezcla de reacción con éter etílico, se lavan los extractos etéreos con agua, se secan, se concentran hasta sequedad y se obtienen 0,486 g de ácido d-cis-crisantémico bruto (producto C).

Purificación por formación de la sal de l-quinina.

25 Los dos productos correspondientes al ácido d-cis crisantémico bruto (producto B + producto C) son reunidos y disueltos en 1,2 cm³ de etanol. A la solución obtenida se añade una solución caliente de 1,43 g de l-quinina en 2,4 cm³ de etanol, se diluye con 0,6 cm³ de agua, se calienta a reflujo, se enfría a la temperatura ambiente, se

30
11.3.70.



deja cristalizar, se filtra con succión, se seca, se purifica el producto obtenido por dos cristalizaciones sucesivas en etanol al 25% de agua y se obtienen 1,31 g de sal de l-quinina del ácido d-cis-crisantémico, p. de f. 122 -
5 124°C.

Los 1,31 g de sal de l-quinina obtenidos anteriormente se introducen en una mezcla de 15 cm³ de solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y 1,5 cm³ de éter etílico, se agita durante 10 minutos, se extrae con éter, se lavan
10 los extractos etéreos con agua, se secan, se concentran hasta sequedad y se obtienen 0,445 g de ácido d-cis crisan-
témico, p. de f. = 40°C. (poco nítido) y $\alpha / \text{D}^{20} = + 39,5^\circ$
(c = 1,2%, en etanol).

Este compuesto es idéntico al descrito por
15 I.G.M. CAMPBELL y S.H. HARPER J. Sci. Food. Agric. 3, 189
(1952).

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Francia, el 4 de Marzo de 1.969, bajo el número PV 69-05865, se acoge a los beneficios del artículo
20 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:
24

11.3.70.



1.- Un procedimiento de preparación de los ácidos cis-crisantémico, racémicos u ópticamente activos, caracterizado por que se transforma un ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, racémico u ópticamente activo, en su éster metílico, por acción de un reactivo clásico de esterificación, se somete al transdimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxilato de metilo, racémico u ópticamente activo, resultante, a la acción de un agente básico para obtener la lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2 ciclopropano-1-carboxílico, de configuración en posición 1 inversa a la del compuesto precedente, se trata el compuesto obtenido con un ácido de Lewis, en presencia de una base terciaria, para formar el ácido cis crisantémico deseado, estando este compuesto bajo forma racémica, de configuración (1R,2S) o de configuración (1S-2R), según que el compuesto de partida sea por su parte racémico, de configuración (1S,2S) o de configuración (1R,2R).

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se transforma el ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico en su éster metílico, por acción de un reactivo clásico de esterificación, se somete al trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxilato de metilo resultante a la acción de un agente básico para obtener la lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R-carboxílico, que se trata con un ácido de Lewis, en presencia de una base terciaria, para formar el ácido d-cis crisantémico (1R,2S) deseado.

Handwritten scribbles and lines on the left side of the page, including a large checkmark-like shape and some illegible markings.

30 do.
20.2.70.

377100



3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que se hace reaccionar el diazometano con el ácido trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxílico, se somete al trans dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1S-carboxilato de metilo resultante, a la acción del terbutilato de potasio, en medio bencénico, para obtener la lactona del ácido cis dimetil-3,3 (hidroxi-2' metil-2' propil)-2S ciclopropano-1R-carboxílico que se trata con bromuro de magnesio hexahidratado, fundido, en presencia de una base terciaria tal como piridina o quinina, para formar el ácido d-cis crisantémico (1R, 2S)-deseado.

4.- Un procedimiento de preparación de los ácidos cis-crisantémico racémicos u ópticamente activos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

3 MAR 1970

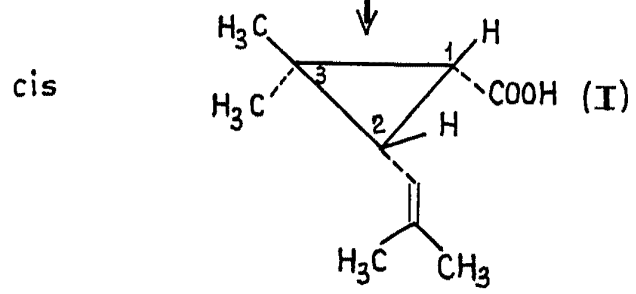
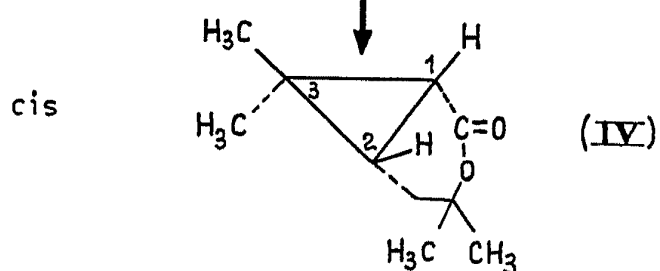
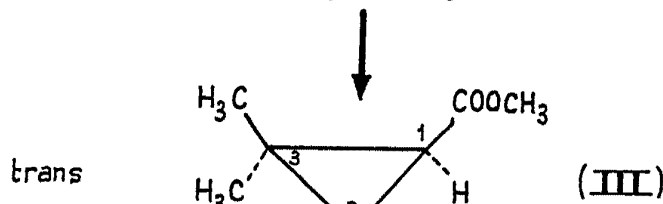
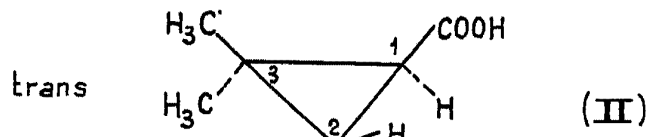
P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

G.D.S.
20.2.70

- 14 -

377100



377100

Alberto de ...
For Peace