



F.E. 25-9-75

Int. Cl.º: CO7C

419882

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

PIERRE FABRE S.A.

entidad francesa, domiciliada en 125, rue
de la Faisanderie, 75116 Paris, Francia,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-
DOS CICLOPROPANICOS BIFUNCIONALES ASIME-
TRICOS"

=====

Inventores: Henri Cousse y Gilbert Mouzin

Prioridad: Solicitud de patente en Francia nº
72 36 668 de fecha 17 octubre 1972.

17 OCT



419882

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compues-
tos ciclopropánicos bifuncionales y a unos procedimientos
para su preparación. - - - - -

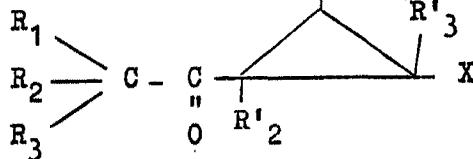
5. La química de los ciclopropanos se ha desarrolla-
do sobre todo en el campo de los derivados monofuncionales;
existen por el contrario relativamente pocos métodos que per-
mitan obtener compuestos bifuncionales, y, aún menos métodos
que permitan obtener compuestos bifuncionales asimétricos,
10. es decir en los cuales las dos funciones que lleva el ciclo-
propánico son diferentes. - - - - -

En el campo de los ciclopropánicos bifuncionales,
los trabajos más conocidos se refieren a los ácidos crisan-
témicos, sin embargo, estos trabajos se interesan únicamen-
te en los compuestos en los cuales uno de los dos grupos
15. funcionales no comprende heteroátomo sino uniones carbón-car-
bón no saturadas. - - - - -

La presente invención se refiere a los compuestos
ciclopropánicos bifuncionales asimétricos, en los cuales las
20. funciones comprenden por lo menos un heteroátomo, de fórmu-
la general: - - - - -



419882



en la cual: - - - - -

5. X es un radical carboxi, carbamoilo, carbamoilo N mono o disustituido por un radical alcoilo o carbamimidoi-
lo, un radical ciano, formilo, hidroximetilo, hidroximetilo
(alcoil sustituido), aminometilo, carbamoiloximetilo N mo-
no o disustituido por un radical R o un radical carbamoilo,
un radical R-oximetilo o aciloximetilo. - - - - -

10. R_1, R_2, R_3, R , que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alcoilo
inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, un radical
fenilo o un grupo aromático mono, di o tricíclico que com-
prende 5 ó 6 eslabones y de 0 a 4 heteroátomos. - - - - -

15. R'_1, R'_2, R'_3 , que pueden ser iguales o diferen-
tes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo
inferior; así como los ésteres y las sales de los ácidos y
de los alcoholes precedentes y las oximas de las cetonas pre-
cedentes. - - - - -

20. Los ésteres preferidos son los ésteres obtenidos
por reacción con ácidos o con alcoholes alifáticos ramifica-
dos o no, aromáticos sustituidos o no. - - - - -

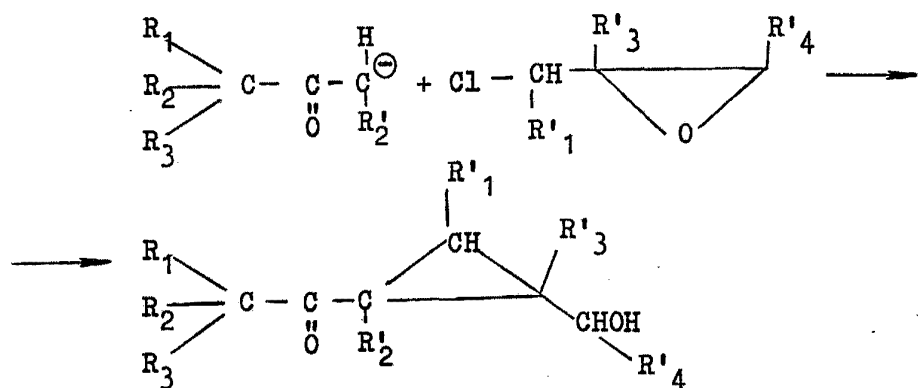


Por radical alcoilo, alcenilo o alcínilo inferior, es preciso entender radicales que tengan de 1 a 6 átomos de carbono, siendo estos radicales lineales o ramificados. - - - - -

5. A título de ejemplos no limitativos de compuestos obtenidos según la invención, se citarán: - - - - -

- el tert-butylcarbonil-2 ciclopropil carbinol,
- el ácido tert-butylcarbonil-2 ciclopropanoico,
- 10. - el trimetoxibenzoato de tert-butylcarbonil-2 ciclopropilo,
- el fenil uretano del tert-butylcarbonil-2 ciclopropil carbinol,
- el carbamato del tert-butylcarbonil-2 ciclopropil carbinol,
- 15. - la oxima del tert-butylcarbonil-2 ciclopropil carbinol.

20. El procedimiento para la preparación de estos compuestos comprende la reacción de la epiclorhidrina o de sus derivados sobre el carbanión de una cetona apropiada. Se prepara así un ceto-alcohol ciclopropánico según la reacción: - - - - -





teniendo $R_1, R_2, R_3, R'_1, R'_2, R'_3$ los significados dados precedentemente y R'_4 puede ser un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo. - - - - -

5. Este ceto-alcohol permite, gracias a reacciones conocidas sobre la función alcohol, obtener por ejemplo un ácido, un aldehído, un éter, un éster, un uretano, un carbamato, etc. - - - - -

10. Según la invención, el carbanión en alfa de la cetona se prepara por reacción de un agente sodante, preferentemente elegido entre el amiduro de sodio, el hidruro de sodio y el tert-butolato de sodio, en suspensión en un solvente tal como la hexametil fosfotriamina, el dimetil sulfóxido, el tetrahidrofurano o un carburo aromático, sobre la cetona. - - - - -

15. Se hace seguidamente reaccionar, preferentemente a temperatura ambiente, la epiclorhidrina o su derivado directamente con la mezcla obtenida en la etapa precedente. -

20. Cuando la reacción está acabada, el agente sodante restante es destruido por cualesquiera métodos conocidos, en particular por hidrólisis en agua helada. La fase orgánica obtenida es recuperada y purificada por las técnicas habituales (concentración, destilación). - - - - -

A partir de este ceto-alcohol se obtienen otros compuestos según la invención, en particular: - - - - -



419882

- un ceto-ácido por oxidación,
- un ceto-aldehído por oxidación controlada,
- un ceto-éter por tratamiento con un halogenuro de alcoilo,
- 5. - un ceto-éster por acción de un cloruro de ácido,
- un uretano haciendo reaccionar un isocianato,
- un carbamato por acción de fosgeno y de amoníaco.

10. Los ejemplos de preparación de los compuestos según la invención que serán descritos a continuación se dan a título ilustrativo y no limitan, evidentemente, en modo alguno la invención. - - - - -

EJEMPLO 1

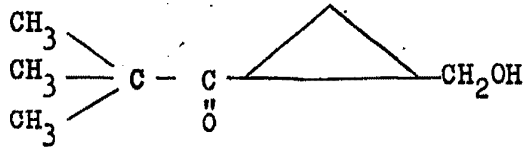
Tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol

15. Se adiciona 1 mol de pinacolona gota a gota a una solución de amiduro de sodio en hexametil fosfotriamina. La mezcla de reacción es calentada a 100°C durante 2 horas, después se deja volver a la temperatura ambiente. Se adiciona entonces, gota a gota, un mol de epiclorhidrina, siendo
20. regulada la velocidad de adición de la epiclorhidrina de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepase los 20°C. Se deja reposar algunas horas a temperatura ambiente, después se destruye el agente sodante que queda por hidrólisis vertiéndola en agua helada. La fase orgánica es
25. concentrada y después destilada. - - - - -

El tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol es



recogido a 135-138°C bajo 15 mm de mercurio. Posee la fórmula la siguiente: - - - - -



y está identificado por los caracteres analíticos siguientes: - - - - -

- 5. - fórmula bruta: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$;
- masa: 156,2;
- índice de refracción: $n_D^{20} = 1,460$;
- espectro infrarrojo, banda de absorción (gamma cm^{-1}): 3450 (OH), 3010 (CH ciclopropánico), 2880 a 3000 (CH alifático),
- 10. 1680 a 1690 (cetona), 1030 (banda de "breathing");
- espectro de RMN, en CCl_4 (delta en ppm con respecto al TMS): 1 (multiplete del CH_2 ciclopropánico), 1,2 (singlete de los metilos), 1,5 (señal del CH ciclopropánico en beta del CO), 2,15 (señal del CH ciclopropánico en alfa del CO), 3,5 y 3,6 (señal del CH_2 (alcohol)), 3,95 (singlete del protón alcohol).
- 15.

EJEMPLO 2

Acido tert-butilcarbonil-2 ciclopropanoico

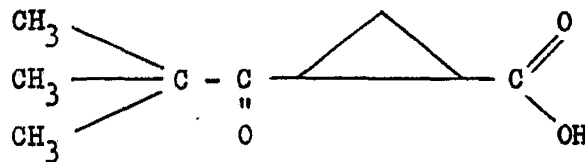
Este compuesto se prepara por acción de 1 mol de
20. ceto-alcohol, obtenido en el ejemplo 1, en solución etérea

419882

7 OCT



sobre una mezcla sulfocrómica (el agente oxidante es utilizado en ligero exceso). Durante la adición se mantiene la temperatura de la mezcla en la proximidad de los 20°C. La mezcla de reacción se conserva durante 6 horas a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica, después se trata con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de acidificación de la fase acuosa, se obtiene el compuesto del título en forma cristalina. Este compuesto es de fórmula: - - - - -



10. y posee los caracteres analíticos siguientes: - - - - -

- fórmula bruta: C₉H₁₄O₃;
- masa: 170,2;
- T_f : 90°C;
- análisis centesimal conforme;

15. - espectro infrarrojo de acuerdo con la estructura;

- espectro de RMN (delta en ppm) : 1,2 (singlete de los metilos), 1,4 y 1,5 (señal de los protones metilénicos ciclopropánicos), 2 (señal del protón metínico en alfa del carboxilo), 2,6 (señal del protón metínico en alfa del carbonilo), el singlete del protón ácido más allá de 8 desaparece por adición de agua deuterada, extinción por intercambio isotópico. - - - - -

20.

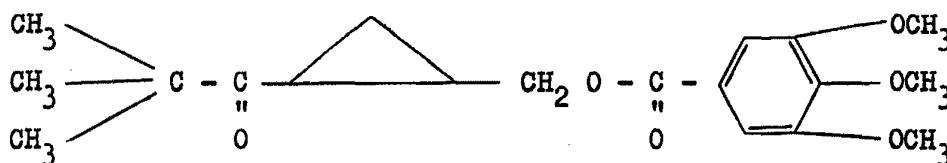
419882



EJEMPLO 3

Trimetoxibenzoato de tert-butilcarbonil-2 ciclopropilo

5. Este compuesto se obtiene por acción de 1 mol de cloruro de ácido trimetoxibenzoico en solución clorofórmica sobre 1 mol de cetona-alcohol del ejemplo 1 en cloroformo en presencia de 1 mol de piridina anhidra. Cuando la adición ha terminado, la mezcla de reacción es calentada durante 2 horas a reflujo del solvente. Después de tratamiento en medio acuoso, la fase orgánica es lavada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después con agua hasta neutralidad. Después de la destilación del solvente, el aceite residual es cristalizado. Después de recristalización en hexano se obtiene un compuesto de fórmula: - - - - -
- 10.



cuyos caracteres analíticos son los siguientes: - - - - -

15. - fórmula bruta: C₁₉ H₂₆ O₆;
 - masa: 350,4;
 - T_F : 80-81°C;
 - análisis elemental: conforme;
 - cromatografía en capa delgada:
20. soporte: sílice,
 solvente: acetato de etilo/éter de petróleo 25/75,
 revelación: UV y yodo,
 R_f : 0,7,

419882

17 OCT



- espectro infrarrojo: pastilla de KBr, banda de absorción (gamma cm^{-1}): 3050 (CH aromáticos), 2800 a 3000 (CH alifáticos), 1720 (C=O éster), 1690 (C=O cetona), 1590 (C=C aromáticos). - - - - -

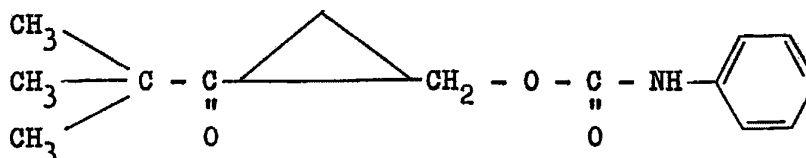
5.

EJEMPLO 4

Fenil uretano del tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol

10.

Se calientan a reflujo durante 1 hora 1 mol de ce to-alcohol del ejemplo 1 y 1 mol de isocianato de fenilo en solución en ligroina (100-140°C). Los cristales formados son recuperados por filtración y recristalizados en benceno. El rendimiento es cuantitativo. El producto obtenido es un compuesto de fórmula: - - - - -



que presenta los caracteres analíticos siguientes: - - - -

15.

- fórmula bruta: $\text{C}_{16} \text{H}_{21} \text{O}_3 \text{N}$;
- masa: 275,34;
- T_F^0 : 108°C;
- análisis elemental: conforme;
- espectro infrarrojo: (gamma cm^{-1}): 3320 (N-H), 1730 (C=O uretano), 1685 (C=O cetona);

20.

- espectro de RMN: (delta en ppm): 1 (metileno ciclopropánico), 1,2 (singlete de los metilos), 1,6 (señal del CH ci-

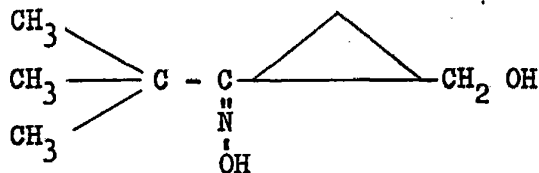
419882 17 OCT. 1954



EJEMPLO 6

Oxima del tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol

5. Se trata el ceto-alcohol del ejemplo 1, en solución alcohólica, con un exceso de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina. El producto obtenido tiene la fórmula siguiente: - - - - -



y posee los caracteres analíticos siguientes: - - - - -

- fórmula bruta: C₉ H₁₇ N O₂;
- masa: 171,2;
- 10. - T_F^o : 105°C;
- análisis elemental: conforme;
- espectro infrarrojo de acuerdo con la estructura.

15. Los productos según la presente invención son útiles como compuestos intermedios de síntesis en la industria farmacéutica. - - - - -

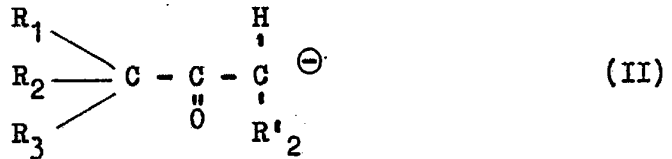
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

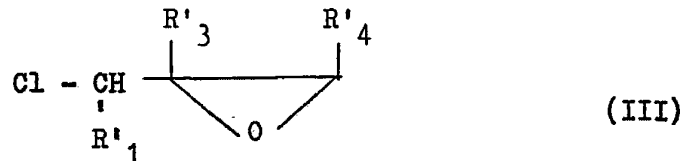
419882



de los alcoholes precedentes y las oximas de las cetonas precedentes, caracterizado porque se hace reaccionar una cetona en condiciones tales que forma un carbanión de fórmula II: - - - - -



5. sobre un derivado de epiclorhidrina de fórmula III: - - -



teniendo los sustituyentes $R_1, R_2, R_3, R'_1, R'_2, R'_3$ en las fórmulas II y III el mismo significado que en la fórmula I y siendo R'_4 un átomo de hidrógeno o un radical alcoilo, y porque seguidamente se trata la función alcohol del ceto-alcohol obtenido para obtener un compuesto de la fórmula I. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el carbono en alfa de la cetona es trans formado en carbanión por un agente sodante, elegido entre el amiduro de sodio, el hidruro de sodio y el tert-butolato de sodio, en un solvente apropiado. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el solvente apropiado se elige entre la

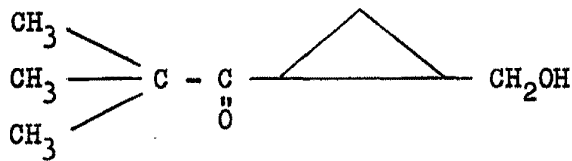




419882

hexametil fosfotriamina, el dimetil sulfóxido, el tetrahidrofurano o un carburo aromático. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar pinacolona en presencia de amiduro de sodio en hexametil fosfotriamina sobre epiclohidrina de forma que se obtiene el tert-butilcarbonil-2-ciclopropil carbinol de fórmula: - - - - -



10. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se prepara un compuesto elegido entre el ácido tert-butilcarbonil-2 ciclopropanoico, el trimetoxibenzoato de tert-butilcarbonil-2 ciclopropilo, el fenil uretano del tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol, el carbamato del tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol y la oxima del tert-butilcarbonil-2 ciclopropil carbinol. - - - - -

15.

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS CICLOPROPANICOS BIFUNCIONALES ASIMETRICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y

Handwritten mark

419882 97 0



mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 17 OCT. 1973

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol

maf.