

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 491 466

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 04285

(54) Alcools comportant un groupement thioamido et un procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 153/067.

(22) Date de dépôt..... 4 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 14 du 9-4-1982.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur
les sociétés commerciales, résidant en France.

(72) Invention de : Jean-Pierre Demoute, Jean Tessier et Jacques Martel.

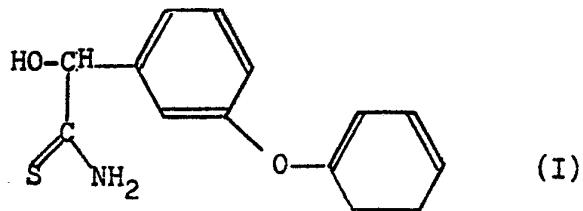
(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

La présente invention concerne des alcools comportant un groupement thioamido et leur procédé de préparation.

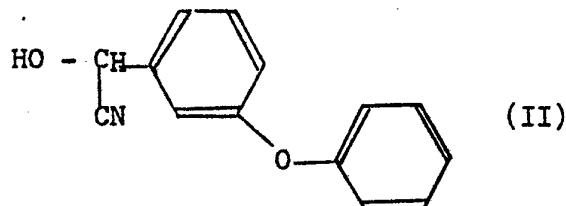
L'invention a pour objet sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule (I)

5



Les composés de l'invention peuvent être de configuration (RS), (S) ou (R) au niveau du carbone benzylique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que 10 l'on fait réagir sur un composé de formule (II)



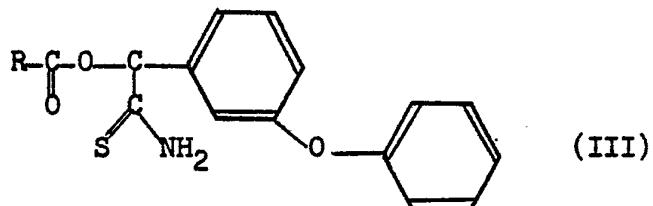
l'hydrogène sulfuré, en présence d'une base tertiaire, au sein d'un solvant organique.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé 15 tel que défini précédemment, caractérisé en ce que la base tertiaire est la triéthylamine et que le solvant est un hydrocarbure aromatique.

La Société demanderesse a trouvé que les composés de formule (I) donnent avec de nombreux acides, des esters (III) 20 doués notamment de propriétés pesticides, ce qui rend l'utilisation des composés (I) particulièrement avantageuse.

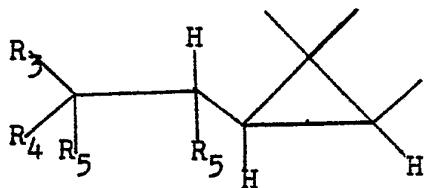
Les composés de formule générale (III), ainsi que leur activité pesticide sont décrits dans la demande de brevet déposée le même jour par la Société demanderesse et intitulée 25 "Esters d'alcools comportant un groupement thiamido, leurs procédés de préparation, et les compositions les renfermant".

Ces composés ont pour formule générale (III)

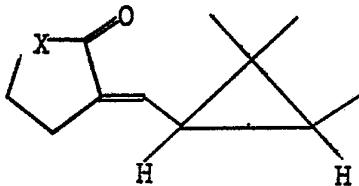


dans laquelle R représente différents restes d'acides et notamment un groupement

5



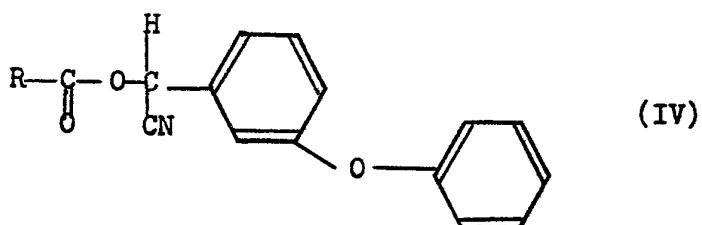
dans lequel R_3 , R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome de fluor, de chlore ou de brome ou un groupement



10 dans lequel X représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement NH.

Les composés de formule générale (III) sont préparés en estérifiant l'alcool (I) par un acide $R-C(OH)-$ ou un dérivé fonctionnel de cet acide.

15 Ils peuvent également être obtenus en faisant réagir l'hydrogène sulfuré sur un composé de formule (IV)



Des exemples de ces préparations sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Les composés (III) sont actifs comme pesticides, par exemple comme insecticides.

5 Ils peuvent être également utilisés dans la lutte contre les acariens parasites des végétaux, contre les acariens parasites des animaux et contre les nématodes.

Des exemples d'activités insecticide et acaricide des composés (III) sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

Exemple 1 : 3-phénoxy α-hydroxy benzène éthane thioamide.

Dans une solution de 20 g d'alcool α-cyano 3-phénoxy benzylique, dans 200 cm³ de toluène et dans 4,5 cm³ de méthylamine, on fait barboter l'hydrogène sulfuré pendant 22 heures, 15 verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N, sépare la phase organique par décantation, la lave à l'eau, la sèche, la concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de benzène et d'acétate 20 d'éthyle (8 - 2), cristallise dans l'éther isopropylique et obtient 18,5 g de 3-phénoxy α-hydroxy benzène éthane thioamide F = 70°C.

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 3600 cm⁻¹ attribuée à l'OH libre et associé, 25 Absorptions à 3478, 3360 cm⁻¹ attribuées à -NH₂
Absorptions à 1670, 1578, 1477 cm⁻¹ attribuées aux noyaux aromatiques et à -

Spectre de RMN (deutérochloroforme)

pics à 3,97 - 4,03 ppm attribués à l'hydrogène de l'hydroxyle, 30 pics à 5,18 - 5,25 ppm attribués à l'hydrogène porté par le


carbone en α de -

pics de 6,92 à 7,58 ppm attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques,

pic à 7,5 ppm attribué aux hydrogènes du -NH₂.

35 Exemple 2 : (1R,cis) 2,2-diméthyl 3-/dihydro-2-oxo 3(2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino-1-(3-phénoxyphényl)-2-thioxoéthyle.

Dans une solution de 1,85 g de chlorure de l'acide

(1R,cis) 2,2-diméthyl 3-/dihydro-2-oxo 3-(2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylique dans 19 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, 1,15 g d'imidazole en solution dans 12 cm³ de chlorure de méthylène, 5 agite pendant 15 minutes à 0°C, ajoute à -30°C, une solution de 2 g de 3-phénoxy α-hydroxy benzène éthane thioamide racémique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, agite pendant 164 heures à 25°C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, sépare, par décantation la phase organique, la concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (8 - 2) et obtient 590 mg d'isomère le plus mobile (composé A) du (1R,cis) 2,2-diméthyl 3-/dihydro-2-oxo 15 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino-1-(3-phénoxyphényle) 2-thioxo éthyle F = 144°C et 600 mg d'isomère le moins mobile (composé B) du (1R,cis) 2,2-diméthyl 3-/dihydro-2-oxo 3 (2H) thiénylidène méthyl/ cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino-1-(3-phénoxyphényle) 20 2-thioxo-éthyle. F = 172°C.

Caractéristiques du composé A.

-/α/_D = - 72° (c = 1%, diméthylformamide)

- dichroïsme circulaire (éthanol)

max. à 247 nm Δε = - 8,0;

25 max. à 285 nm Δε = + 5,5;

max. à 319 nm Δε = - 0,7;

infexion vers 345 nm Δε = - 0,4;

Ceci confère vraisemblablement la structure (R) au carbone benzylique.

30 Spectre IR (chloroforme)

Absorptions à 1727 cm⁻¹,

1665 et 1625 cm⁻¹

3420 et 3310 cm⁻¹

Spectre RMN (deutérochloroforme)

35 pic à 1,3 ppm attribué aux hydrogènes des méthyles géminés, pics à 1,65 - 2,15 ppm attribués aux hydrogènes en positions 1 et 3 du cyclopropane, pics à 2,8 - 3,45 ppm attribués aux hydrogènes du radical oxo thiénylidène,

40 pic à 6,43 ppm attribué à l'hydrogène lié au carbone porteur

du groupement $\text{—C}(\text{S})\text{—NH}_2$,
pics à 6,66 - 6,83 ppm attribués à l'hydrogène éthylénique,
pics à 6,75 - 7,58 ppm attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques,

5 pics à 7,58 ppm attribué aux hydrogènes du $—\text{NH}_2$,

Caractéristiques du composé B :

- $[\alpha]_D = + 115^\circ$ ($c = 1\%$, diméthylformamide)

- Dichroïsme circulaire : (éthanol)

max. à 120 nm $\Delta\epsilon = 4,8$;

10 max. à 280 nm $\Delta\epsilon = + 4,3$;

max. à 314 nm $\Delta\epsilon = - 0,35$;

max. à 350 nm $\Delta\epsilon = + 0,30$.

Ce qui confère vraisemblablement la structure (S) au carbone benzylique.

15 Spectre IR (chloroforme)

Absorptions à 1742, 1700 cm^{-1}

1680, 1635 cm^{-1}

3480, 3365 cm^{-1}

Spectre de RMN (deutérochloroforme)

20 pic à 1,27 ppm attribué aux hydrogènes des méthyles géminés,

pics à 1,68 - 2,18 ppm attribués aux hydrogènes en positions 1 et 3 du cyclopropane,

pics à 2,63 - 3,47 ppm attribués aux hydrogènes de l'oxo thiénylidène,

25 pic à 6,43 ppm attribué à l'hydrogène lié au carbone porteur

du groupement $\text{—C}(\text{S})\text{—NH}_2$,

pics à 6,83 - 7,67 ppm attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques,

pic à 7,67 ppm attribué aux hydrogènes du $—\text{NH}_2$.

30 Exemple 3 : (1R,trans) 2,2-diméthyl 3-(1,2-dibromo 2,2-di-chloro éthyl) cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino-1-(3-phénoxyphényl)-2-thioxoéthyle.

Dans une solution de 8,6 g d'acide (1R, trans) 2,2-diméthyl 3-(1,2-dibromo 2,2-dichloroéthyl) cyclopropane-1-carboxylique, dans 160 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute, à 0°C, 4,88 g de dicyclohexyl carbodiimide, quelques cristaux de 4-diméthylamino pyridine, agite à 0°C, introduit 4,03 g de 3-phénoxy α-hydroxy benzène éthane thioamide, agite pendant une heure à 0°C, élimine par filtration l'in-

soluble, puis concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par un mélange de benzène et acétate d'éthyle (9 - 1) et obtient 2,37 g d'isomère le plus mobile (isomère A) 5 du (1R,trans) 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo 2,2-dichloroéthyl) cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino 1-(3-phénoxyphényle)-2-thioxoéthyle, et après cristallisation dans l'éther isopropylique 3 g d'isomère le moins mobile (isomère B) du (1R,trans) 10 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromo 2,2-dichloroéthyl) cyclopropane-1-carboxylate de 2-amino-1-(3-phénoxyphényle)-2-thioxoéthyle $\text{F} = 168^\circ\text{C}$

Caractéristiques de l'isomère A :

Dichroïsme circulaire (éthanol)

max. à 248 nm $\Delta\epsilon = -0,5$;

15 max. à 270 nm $\Delta\epsilon = -0,7$;

max. à 280 nm $\Delta\epsilon = -0,7$;

max. à 350 nm $\Delta\epsilon = +0,4$.

Ce qui confère vraisemblablement une structure (S) au



au niveau du carbone porteur du radical $-\text{C}-\text{NH}_2$.

20 Spectre IR (chloroforme)

Absorptions à $3425 - 3360 \text{ cm}^{-1}$ attribués au NH_2

Absorption à 1741 cm^{-1} attribuée à $-\text{C=O}-$



Absorptions à $1545 - 1487 \text{ cm}^{-1}$ attribuées aux noyaux aromatiques

Absorption à 1382 cm^{-1} attribuée aux méthyles géminés

25 Absorption à 694 cm^{-1} attribuée au noyau phényle

Spectre de RMN (deutérochloroforme)

pics à $1,22 - 1,32 \text{ ppm}$ attribués aux hydrogènes des méthyles géminés,

pics à $4,42 - 4,58 \text{ ppm}$ et $4,25 - 4,42 \text{ ppm}$ attribués à l'hy-

30 drogène en position 1 de la chafne éthyle,

pics à $6,42 - 6,48 \text{ ppm}$ attribués à l'hydrogène lié au carbone



porteur du groupement $-\text{C}-\text{NH}_2$

pics de $6,83$ à $7,67 \text{ ppm}$ attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

35 Caractéristiques de l'isomère B :

Dichroïsme circulaire (éthanol)

max. à 250 nm $\Delta\epsilon = +0,5$;

max. à 264 nm $\Delta\epsilon = +0,5$;

max. à 275 nm $\Delta\epsilon = -0,1$;

max. à 291 nm $\Delta\epsilon = +0,6$;

max. à 345 nm $\Delta\epsilon = -0,44$.

Ce qui confère vraisemblablement la structure (R) au

5 niveau du carbone porteur du radical $\text{--C}(\text{S})\text{--NH}_2$

Spectre IR (chloroforme)

Absorptions à $3470 - 3360 \text{ cm}^{-1}$ attribués aux $-\text{NH}_2$

Absorption à 1740 cm^{-1} attribuée à $-\text{C}(\text{S})\text{--}$

Absorptions à $159,2 - 1487 \text{ cm}^{-1}$ attribuées aux noyaux aromatiques

Absorption à 1380 cm^{-1} attribuée aux méthyles géminés

Absorption à 693 cm^{-1} attribuée au phényle.

Spectre de RMN (deutérochloroforme)

pics à $1,27 - 1,35 \text{ ppm}$ attribués aux hydrogènes des méthyles géminés

pics à $1,7 - 1,79 \text{ ppm}$ attribués à l'hydrogène en position 1 du cyclopropyle

pics à $4,2 - 4,37$ et $4,37 - 4,53 \text{ ppm}$ attribués à l'hydrogène en position 1 de la chaîne éthyle

20 pic à $6,45 \text{ ppm}$ attribué à l'hydrogène lié au carbone porteur

du groupement $\text{--C}(\text{S})\text{--NH}_2$

pics de $6,83$ à $7,66 \text{ ppm}$ attribués aux hydrogènes des noyaux aromatiques.

Etude de l'effet létal du composé de l'exemple

25 domestiques.

Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles de souche sensible aux pyréthrinoïdes, élevées à $22 - 23^\circ\text{C}$ et 60-65% humidité relative et âgées de 4 à 5 jours. On opère par application topique de $1\mu\text{l}$ de solution acétonique sur le 30 thorax dorsal des insectes à l'aide du micro manipulateur d'Arnold. On utilise 50 individus par dose et au moins 8 doses différentes du produit à tester. On effectue le contrôle de mortalité vingt-quatre heures après traitement.

Les essais sont effectués en présence de butoxyde 35 de pipéronyle comme synergiste.

Les résultats expérimentaux obtenus sont les suivants (exprimés en DL_{50} en nanogramme par insecte)

Composé de l'exemple 3 (isomère A) 5,65

Etude de l'effet létal du composé de l'exemple 3 sur larves de Spodoptera littoralis.

Les essais sont effectués par application topique 5 d'une solution acétonique à l'aide du micro manipulateur d'Arnold sur le thorax dorsal des larves. On utilise 15 larves par dose de produit à tester et au moins 8 doses différentes. Les larves utilisées sont des larves du quatrième stade larvaire, c'est-à-dire âgées d'environ 10 jours lors-
10 qu'elles sont élevées à 24°C et 65% d'humidité relative. Après traitement, les individus sont placés sur un milieu nutritif artificiel (milieu de Poitout).

On effectue le contrôle des mortalités 48 heures après traitement.

15 Les résultats expérimentaux obtenus sont les suivants (exprimés en DL_{50} en nanogramme par insecte).

Composé de l'exemple 3 (isomère A) 7,03

Etude de l'activité sur Tetranychus urticae.

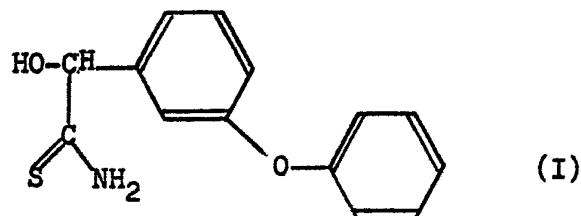
Essai adulticide.

20 On utilise des plants de haricots comportant deux feuilles qui sont traitées au pistolet Fisher à différentes doses des produits à tester. Après séchage ces plants sont infestés à raison de 25 femelles de Tetranychus urticae par feuilles et maintenus à 22-23°C, 60-65% d'humidité relative sous lumière artificielle permanente. Les dénombrements des acariens vivants et morts sont effectués 24 heures et 48 heures après traitement.

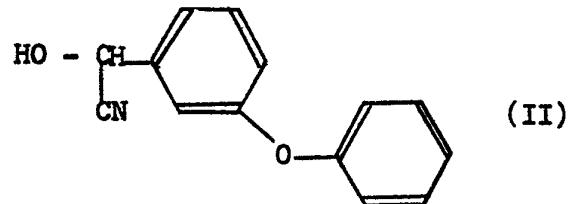
Les produits des exemples 2 et 3 présentent une bonne activité adulticide dans ce test.

REVENDICATIONS

1) - Sous toutes leurs formes stéréoisomères les composés de formule (I)



2) - Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir sur un composé de formule (II)



l'hydrogène sulfuré, en présence d'une base tertiaire, au sein d'un solvant organique.

3) - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la base tertiaire est la triéthylamine.

4) - Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le solvant est un hydrocarbure aromatique.