

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

2 481 275

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 07911

(54) Procédé de préparation de dérivés esters d'acides cyclopropanecarboxyliques.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 121/75; A 01 N 53/00.

(22) Date de dépôt..... 21 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 23 avril 1980, n° 80 13309.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 44 du 30-10-1981.

(71) Déposant : SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ BV, résidant aux Pays-Bas.

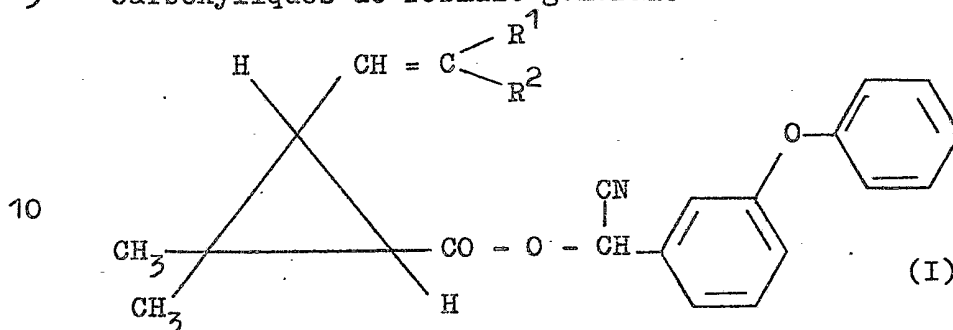
(72) Invention de : Michael John Bull.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention se rapporte à la préparation de dérivés esters pesticides d'acides cyclopropanecarboxyliques.

Les dérivés esters d'acides cyclopropanecarboxyliques de formule générale



15 dans laquelle R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi le chlore, le brome et le groupe méthyle, sont des composés connus ayant une activité pesticide; voir par exemple le brevet britannique n° 1 413 491 ou le brevet des E.U.A. n° 4 024 163. Ces dérivés sont

20 des membres d'une classe de composés pesticides que l'on appelle couramment dans la technique "insecticides pyréthroïdes". Les composés de formule I contiennent deux centres d'asymétrie dans le noyau de cyclopropane de la portion acide et un troisième centre d'asymétrie

25 dans la portion alcool, conduisant à l'existence de huit isomères possibles. En général, une activité pesticide supérieure est présentée par les composés ayant une configuration cis autour du noyau de cyclopropane, comme décrit par Itaya et autres dans "Synthetic

30 Pyrethroids", ACS Symposium Series 42, Pages 45 à 54, et l'isomère qui a la plus grande activité pesticide est généralement l'isomère qui est couramment appelé l'isomère 1R cis S, 1R cis désignant la configuration dans la portion acide et S désignant la configuration

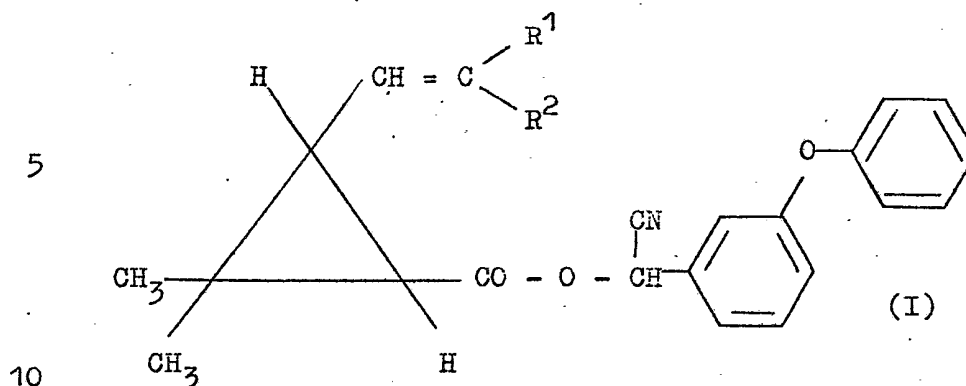
35 dans la portion alcool, comme décrit par Elliott et

autres dans Nature, Vol. 248, pages 710 et 711 (1974).

Les tentatives en vue de produire des isomères 1R cis S isolés reposent soit sur des voies synthétiques qui produisent de manière inhérente des produits intermédiaires contenant la portion acide cyclopropanecarboxylique exclusivement en configuration 1R cis, soit sur une voie qui comporte une étape de doublement optique pour séparer des composés 1R cis de composés 1S cis. L'estérification d'un produit intermédiaire 1R cis afin de produire un dérivé de formule I ci-dessus conduit à la production d'un mélange de produits finaux 1R cis R et 1R cis S. La séparation de ces produits finaux est possible par des techniques physiques, au moins en théorie, car les composés 1R cis R et 1R cis S ne sont pas des énantiomères. Toutefois, bien qu'une telle séparation de composés 1R cis R et 1R cis S se soit révélée être relativement facile à obtenir quand R¹ et R² sont tous deux des atomes de brome, elle s'est révélée être plus difficile et plus coûteuse dans d'autres cas, par exemple quand R¹ et R² sont tous deux des atomes de chlore.

La demanderesse a maintenant découvert un procédé étonnamment simple et peu coûteux pour augmenter la teneur en l'isomère 1R cis S d'un mélange d'isomères cis de formule I.

Selon l'invention, il est prévu un procédé pour préparer un mélange d'isomères cis d'un composé de formule



dans laquelle R^1 et R^2 sont choisis indépendamment
 parmi le chlore, le brome et le groupe méthyle, cons-
 titué principalement des isomères 1R cis S et 1R cis R,
 15 selon lequel on dissout un mélange d'isomères 1S cis S
 et 1R cis R du composé de formule I, isolément ou en
 présence d'isomères 1R cis S et 1S cis R, dans une
 base aminée organique contenant de 5 à 7 atomes de
 20 carbone et qui est une amine secondaire contenant deux
 groupes alcoyle ramifiés ou une amine tertiaire, on
 fait cristalliser à partir d'une solution résultante
 d'isomères cis de formule I dans la base aminée orga-
 nique un mélange 1:1 des isomères 1R cis S et 1S cis R
 et on élimine par évaporation la base aminée organique.
 25 Il est préféré que R^1 et R^2 soient tous deux
 des atomes de chlore ou de brome et de préférence ce
 sont tous deux des atomes de chlore.

La base organique a pour effet qu'une racé-
 30 misation se produit à l'atome de carbone alpha de la
 portion alcool du composé de formule I, de sorte que
 le mélange d'isomères cis de formule I en solution dans
 la base organique a tendance à devenir une solution
 racémique des quatre isomères cis, c'est-à-dire une
 solution contenant des quantités égales d'isomères
 35 1R cis S, 1S cis S, 1R cis R et 1S cis R, en supposant

que le mélange initial était optiquement inactif. Toutefois, les bases aminées organiques qui sont utilisables dans le procédé selon l'invention ont la propriété supplémentaire d'être des solvants dans lesquels la paire d'énantiomères 1R cos S/1S cis R des isomères de formule I est sensiblement moins soluble que la paire d'énantiomères 1S cis S/1R cis R.

Dans le procédé selon l'invention, quand le mélange 1:1 des isomères 1R cis S et 1S cis R cristallise à partir de la solution d'isomères cis, la solution a tendance à devenir relativement appauvrie en isomères 1R cis S et 1S cis R. Cette tendance est contrebalancée par l'effet de la base aminée organique qui fait que le mélange d'isomères cis a tendance à devenir un mélange racémique des quatre isomères cis. Ainsi, quand le mélange 1:1 d'isomères 1R cis S et 1S cis R est séparé de la solution par cristallisation, des quantités supplémentaires des isomères 1R cis S et 1S cis R sont formées par racémisation.

Si on permettait à ce processus de se poursuivre, on arriverait à un équilibre final entre un mélange 1:1 cristallisé d'isomères 1R cis S et 1S cis R et une solution saturée d'isomères 1R cis S et 1S cis R et contenant des quantités équivalentes d'isomères 1S cis S et 1R cis R. Cet équilibre final, ou l'obtention de cet équilibre, sont perturbés dans le procédé selon l'invention par l'élimination par évaporation de la base aminée organique. L'évaporation a pour résultat que la solution restante devient plus concentrée, et la combinaison cristallisation/racémisation expliquée ci-dessus continue jusqu'à ce que toute la base aminée organique soit évaporée.

Ainsi que l'homme de l'art le comprendra facilement, la constitution précise en isomères du produit du procédé dépendra de l'équilibre entre la vi-

tesse de cristallisation, la vitesse de racémisation et la vitesse d'évaporation. Ces trois vitesses varieront en fonction de la température. La vitesse d'évaporation variera aussi selon la pression.

5 Quand la matière de départ est partiellement ou complètement cristalline, pour assurer une dissolution complète des isomères 1S cis S et 1R cis R du composé de formule I, il est préféré de dissoudre le mélange d'isomères de formule I dans la base aminée
10 organique à température élevée, par exemple à une température comprise entre 50 et 80°C, commodément entre 60 et 70°C. Si on le désire, on peut filtrer la solution résultante, de manière à assurer l'absence de
15 toutes particules solides dans la solution avant la cristallisation. Toutefois, quand la matière de départ est sous la forme d'une huile, par exemple dans le cas d'un mélange racémique fraîchement préparé d'isomères
 cis, le mélange d'isomères de formule I est avantageusement dissous dans la base aminée organique à la tem-
20 pérature ambiante.

 La cristallisation peut avantageusement être effectuée à la température ambiante ou au-dessous et, quand on a utilisé des températures élevées pour mettre
 le mélange d'isomères cis en solution dans la base
25 aminée organique, on effectue de préférence la cristallisation en refroidissant la solution à la température ambiante ou au-dessous.

 Les températures optimales pour la cristallisation et l'évaporation seront comprises en général
30 entre 0 et 20°C. Commodément, on amorce la cristallisation par ensemencement avec quelques cristaux de mélange 1:1 des isomères 1R cis S et 1S cis R du composé de formule I.

 L'homme de l'art comprendra que la base aminée organique qui est éliminée par évaporation peut
35

facilement être condensée et recueillie de manière connue pour réutilisation.

Le produit du procédé selon l'invention contiendra toujours plus de 50 % en poids des isomères 1R cis S et 1S cis R et du moment que la vitesse d'évaporation de la base aminée organique est maintenue suffisamment petite et que le mélange initial d'isomères cis était optiquement inactif, le produit peut être constitué à peu près entièrement d'un mélange 1:1 d'isomères 1R cis S et 1S cis R du composé de formule I.

Les bases aminées organiques préférées contiennent six atomes de carbone. On a trouvé que la triéthylamine et la diisopropylamine sont des bases aminées organiques très efficaces. Parmi elles, la triéthylamine est particulièrement préférée.

Bien que la présence de petites quantités d'eau dans la base aminée organique puisse être tolérée, la quantité d'eau doit être inférieure à 2 % du poids de la base, avantageusement moins de 1 %, plus avantageusement moins de 0,5 %, et la dissolution, la cristallisation et l'évaporation sont effectuées de préférence dans des conditions sensiblement anhydres.

On comprendra que la matière de départ le plus facilement disponible pour le procédé selon l'invention sera un mélange racémique des quatre isomères cis du composé de formule I, bien que le procédé soit également applicable à des matières de départ contenant des mélanges non-racémiques d'isomères cis.

Le produit du procédé selon l'invention contient une forte proportion de l'isomère à plus grande activité pesticide du composé concerné de formule I. L'invention s'étend donc aussi à un mélange d'isomères cis d'un composé de formule I constitué principalement des isomères 1R cis S et 1S cis R chaque fois qu'il

est préparé par le procédé selon l'invention, à une composition pesticide comprenant ce mélange en association avec un véhicule approprié et à un procédé pour lutter contre des organismes nuisibles en un lieu qui comprend l'application en ce lieu d'une quantité efficace dudit mélange ou d'une composition contenant ce mélange. La constitution de compositions pesticides appropriées est décrite dans le brevet britannique n° 1 413 491 mentionné ci-dessus.

L'invention sera mieux comprise d'après les exemples suivants, parmi lesquels les exemples 1 et 2 concernent un mode de mise en oeuvre du procédé selon l'invention et les exemples 3 et 4 concernent des essais indiquant dans quelle mesure des systèmes d'amines organiques sont utilisables dans le procédé selon l'invention. Les exemples 1 à 3 sont conduits dans des conditions sensiblement anhydres, la teneur en eau de la triéthylamine étant de 0,1 % en poids.

Exemple 1

10 g d'un mélange d'isomères cis de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle, dans lequel le rapport en poids des isomères 1S cis S et 1R cis R aux isomères 1R cis S et 1S cis R est de 2:1, sont dissous dans 20 cm³ de triéthylamine tandis qu'on chauffe à 60-70°C. On laisse refroidir la solution à la température ambiante, en l'agitant, et on l'ensemence de quelques cristaux d'un mélange 1:1 d'isomères 1R cis S et 1S cis R de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle. On continue l'agitation pendant 40 heures à la température ambiante et on chasse ensuite la triéthylamine par strippage à 20°C pendant une période d'une heure pour laisser 10 g de matière solide sèche, point de fusion 65-77°C, qui comme indiqué par chromatographie gaz-

liquide est un mélange pur à 98,9 % d'isomères cis de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle et comme indiqué par chromatographie en phase liquide à hautes performances contient 20 parties en poids des isomères 1S cis S et 1R cis R et 80 parties en poids des isomères 1R cis S et 1S cis R.

Exemple 2

15 g d'un mélange d'isomères cis de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle, dans lequel le rapport en poids des isomères 1S cis S et 1R cis R aux isomères 1R cis S et 1S cis R est de 1:1, sont dissous dans 30 cm³ de triéthylamine tandis qu'on chauffe à 60-70°C. On laisse refroidir la solution à la température ambiante, en l'agitant, et on l'ensemence de quelques cristaux d'un mélange 1:1 d'isomères 1R cis S et 1S cis R de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle. Après agitation pendant encore 42 heures à la température ambiante, on fait barboter un lent courant d'azote à travers la solution de manière à chasser la triéthylamine par évaporation. On transfère le résidu solide, qui est sensiblement sec après 24 heures, dans un ballon à fond rond, en le lavant avec 20 cm³ d'éther de pétrole 60/80. L'évaporation à sec à 50°C donne 14,85 g de matière solide sèche, point de fusion 78-81°C, dont la chromatographie en phase liquide à hautes performances indique qu'elle contient plus de 90 % en poids d'un mélange 1:1 des isomères 1R cis S et 1S cis R de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle.

Exemple 3

A des fins de comparaison, on utilise plusieurs amines organiques comme systèmes base-solvant

dans le mode opératoire d'essai suivant. 5,0 g d'un mélange d'isomères cis de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle, dans lequel le rapport en poids des isomères 1S cis S et 1R cis R aux isomères 1R cis S et 1S cis R est de 2:1, sont dissous dans 10 cm³ de l'amine organique tandis qu'on chauffe (à pas plus de 60°C). On laisse refroidir à la température ambiante la solution résultante, en agitant, on l'ensemence de quelques cristaux d'un mélange 1:1 d'isomères 1R cis S et 1S cis R de 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate d' α -cyano-3-phénoxybenzyle. On continue l'agitation pendant toute une nuit et on soumet ensuite la solution à un traitement ultérieur, à une analyse, etc., selon ce qui est approprié. Les résultats sont présentés dans le Tableau I suivant. Les analyses des solutions et des produits finaux sont effectuées par chromatographie en phase liquide à hautes performances. Dans les cas où il ne se produit pas de cristallisation à la température ambiante, on refroidit les solutions à -10°C pour essayer d'obtenir une cristallisation.

TABLEAU I

Essai n°	Amine organique	Observations
1	triéthylamine	Cristallisation lente. Après deux jours d'agitation, on sépare le précipité par filtration et on le sèche pour obtenir 2,0 g de mélange 1:1 pur à 98 % d'isomères 1R <u>cis</u> S et 1S <u>cis</u> R. Le filtrat contient un mélange sensiblement racémique d'isomères <u>cis</u> . Pas de décomposition détectable de la matière de départ.

Essai n°	Amine organique	Observations
5 10	2 diisopropyl-amine	Cristallisation lente. Après deux jours d'agitation, on sépare le précipité par filtration et on le sèche pour obtenir 2,0 g d'un mélange 1:1 pur à 98 % d'isomères <u>1R cis S</u> et <u>1S cis R</u> . Le filtrat contient un mélange sensiblement racémique d'isomères <u>cis</u> . On détecte une décomposition d'environ 5 % de la matière de départ.
15 20	3 tri- <u>n</u> -propyl-amine	Cristallisation rapide. Après agitation pendant une fin de semaine, on sépare le précipité par filtration, on le lave avec de l'éther de pétrole 60-80 et on le sèche pour obtenir 3,3 g de matière cristalline ayant sensiblement la même composition que la matière de départ.
25 30	4 tri- <u>n</u> -butyl-amine	Cristallisation lente. Après agitation pendant une fin de semaine, on sépare le précipité par filtration, on le lave avec de l'éther de pétrole 60-80 et on le sèche pour obtenir 3,9 g de matière cristalline ayant sensiblement la même composition que la matière de départ.

Essai n°	Amine organique	Observations
5	diéthylamine	Pas de cristallisation. On agite pendant deux jours à -10°C , toujours pas de cristallisation. On détecte environ 20 % de décomposition de la matière de départ après un jour.
10	<u>n</u> -hexylamine	Pas de cristallisation. Il se produit une décomposition rapide de la matière de départ.
15	<u>n</u> -butyl-méthylamine	Pas de cristallisation, même après cinq jours. On détecte après un jour environ 50 % de décomposition de la matière de départ. On détecte plus de 90 % de décomposition après neuf jours.
20		
25	N-cyclohexyl-méthylamine	Pas de cristallisation même après trois jours. On détecte environ 50 % de décomposition de la matière de départ après trois jours.
30	N-cyclohexyl-isopropylamine	Pas de cristallisation après trois jours. Très peu de décomposition de la matière de départ. La solution contient un mélange sensiblement racémique d'isomères <u>cis</u> .

Essai n°	Amine organique	Observations
5 10	10 éthyldiisopropylamine	Cristallisation rapide. Après agitation pendant une fin de semaine, on sépare le précipité par filtration et on le sèche pour obtenir 3,0 g de matière cristalline ayant sensiblement la même composition que la matière de départ.
	11 N,N-diméthylaniline	Pas de cristallisation.
15	12 2,6-lutidine	Pas de cristallisation. Pas de décomposition détectée de la matière de départ. Composition en isomères de la matière de départ inchangée.

20 Exemple 4

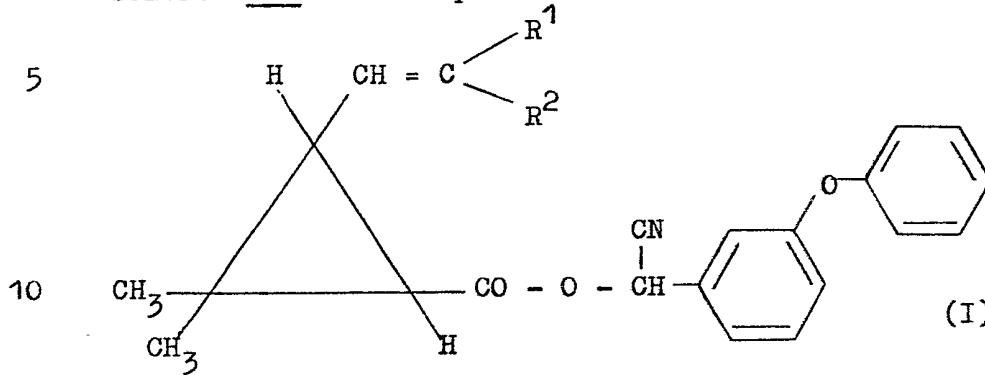
En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 3, on effectue des expériences pour déterminer l'effet de la présence d'eau dans le système base-solvant. Dans chaque cas, le système base-solvant est de la triéthylamine. Les résultats sont donnés dans le Tableau II suivant.

TABLEAU II

Essai n°	% d'eau dans la triéthylamine (en poids)	Observations
5 1	0,10	voir le Tableau I
10 2	2	Cristallisation lente. Après deux jours d'agitation, on sépare le précipité par filtration et on le sèche pour obtenir 0,9 g d'un mélange 1:1 pur à 98% d'isomères 1R <u>cis</u> S et 1S <u>cis</u> R. Les filtrats contiennent un mélange sensiblement racémique d'isomères <u>cis</u> .
15 3	5	Pas de cristallisation même après cinq jours.
20		

- REVENDICATIONS -

1 - Un procédé pour préparer un mélange d'isomères cis d'un composé de formule



15 dans laquelle R^1 et R^2 sont choisis indépendamment parmi le chlore, le brome et le groupe méthyle, constitué principalement des isomères 1R cis S et 1S cis R, selon lequel on dissout un mélange d'isomères 1S cis S et 1R cis R du composé de formule I, isolément ou en présence d'isomères 1R cis S et 1S cis R, dans une base aminée organique contenant de 5 à 7 atomes de carbone et qui est une amine secondaire contenant deux groupes alcoyle ramifié ou une amine tertiaire, on fait cristalliser à partir d'une solution résultante d'isomères cis de formule I dans la base aminée organique un mélange 1:1 des isomères 1R cis R et 1S cis R et on élimine par évaporation la base aminée organique.

20

25

2 - Un procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 et R^2 sont tous deux du chlore.

30 3 - Un procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la base aminée organique contient six atomes de carbone.

4 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la base aminée organique est de la triéthylamine ou de la diisopropylamine.

5 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on effectue la dissolution, la cristallisation et l'évaporation dans des conditions sensiblement anhydres.

5 6 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on effectue la cristallisation et l'évaporation à la température ambiante ou au-dessous.

10 7 - Un mélange d'isomères cis d'un composé de formule I constitué principalement des isomères IR cis S et 1S cis R chaque fois qu'il est préparé par un procédé selon l'une des revendications 1 à 6.

15 8 - Une composition pesticide comprenant un mélange selon la revendication 7 en association avec un véhicule inerte approprié.

9 - Un procédé pour lutter contre des organismes nuisibles en un lieu, qui comprend l'application en ce lieu d'un mélange selon la revendication 7 ou d'une composition selon la revendication 8.