

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 24715

(54) Procédé de préparation de carbamoyl-1 (dichloro-3,5-phényl)-3- hydantoïnes et chlorocarbonyl-1 (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne intermédiaire utilisable pour ce procédé.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 D 233/72.**

(22) Date de dépôt..... 20 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 21-5-1982.

(71) Déposant : RHONE-POULENC AGROCHIMIE, résidant en France.

(72) Invention de : Georges Gros et Marc Molin.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : François Chretien, Rhône-Poulenc Agrochimie,
BP 9163, 69263 Lyon Cedex 1.

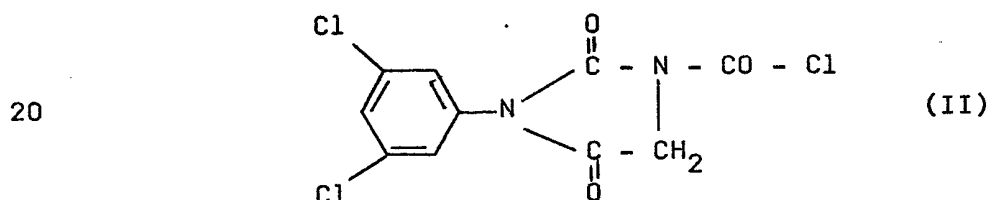
2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 29 mai 1980 de la demande de brevet initiale n° 80 12238 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention a pour objet un nouveau produit, la chlorocarbonyl 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, utilisable comme nouvel intermédiaire dans la fabrication de carbamoyl-1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïnes N-substituées, ainsi qu'un procédé de préparation de ce nouveau produit.

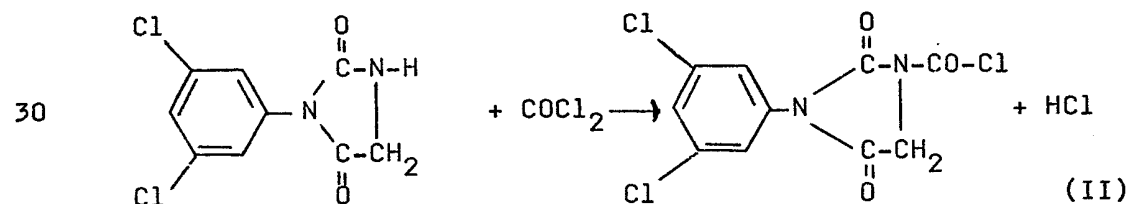
Ce produit se présente sous la forme d'un solide blanc, de point de fusion égal à 202°C et ayant la composition centésimale suivante :

%	C	H	Cl	N	O
calculé	39,06	1,64	34,58	9,11	15,61
trouvé	39,09	1,45	34,24	9,18	15,62

L'analyse en spectrophotographie infra-rouge montre l'existence de bandes à 1830-1820, 1760 et 1720 cm⁻¹, caractéristiques des groupes carbonyle, correspondant à la chlorocarbonyl 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne de formule :



Ce produit peut être préparé par phosgénation de la (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, en milieu solvant organique inerte, de préférence en présence d'un accepteur d'acide, pour former la chlorocarbonyl 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, selon le schéma :



La réaction de phosgénation s'effectue avec du phosgène, de préférence en excès par rapport à la stoechiométrie, pour éviter la formation de l'urée symétrique résultant de la condensation du composé de formule II sur le

composé de départ. Cependant, l'excès ne doit pas être trop important, la partie de phosgène n'ayant pas réagi devant alors être dégazée en fin de réaction. De préférence, on travaille avec un excès de 5 à 100 % en mole.

5 Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'une quantité stœchiométrique, d'un accepteur d'acide, ici d'acide chlorhydrique. Cet accepteur peut être une base minérale ou organique. De préférence, on utilise une base organique forte telle qu'une amine tertiaire, en particulier une trialkcoylamine telle que la triéthylamine ou en-
10 core la pyridine. Cependant, une base alcaline minérale telle qu'un carbonate alcalin peut également être utilisée.

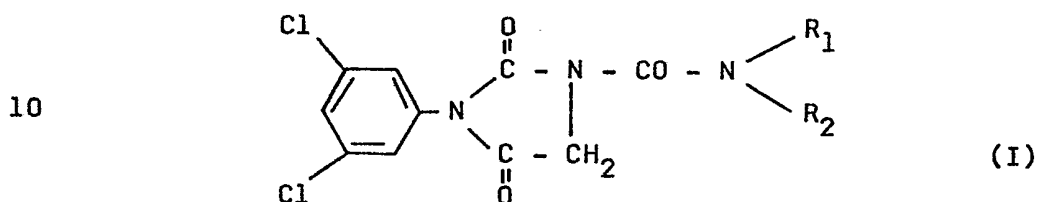
 La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction. On donnera la pré-
15 fférence aux solvants de point d'ébullition relativement élevé pour permettre un dégazage facile du phosgène en excès, notamment des solvants aromatiques tels que toluène ou xylène, aromatiques chlorés comme le chlorobenzène, ali-
 phatiques comme le dodécane ou aliphatiques chlorés tels
20 que le dichloréthane ou le trichloréthane.

 On peut effectuer la réaction à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Cependant, la réaction étant par nature plutôt
25 lente, il est avantageux de l'accélérer en chauffant, à une température comprise entre 60 et 130°C, et de préférence à reflux.

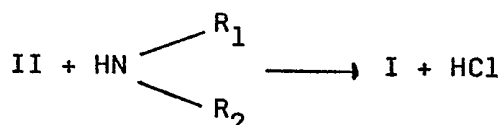
 En pratique, on charge dans le réacteur le solvant et le phosgène, de préférence liquide, et l'hydantoïne de départ. Celle-ci étant peu soluble dans le milieu, on ob-
30 tient une suspension que l'on chauffe et à laquelle, éventuellement, on ajoute l'accepteur d'acide, pour accélérer la réaction. Le chauffage doit être maintenu suffisamment longtemps pour que la transformation soit complète. On a constaté que des temps de chauffage de 1 à 5 heures con-
35 viennent bien. Le milieu doit être ensuite refroidi et le phosgène en excès dégazé.

A la fin de la réaction, on peut isoler le chloro-carbonyle dont les caractéristiques sont données plus haut. On constate que le rendement est pratiquement quantitatif.

Le composé selon l'invention est utile comme inter-
 5 médiaire de composés chimiques et notamment pour la prépa-
 ration de carbamoyl-1(dichloro-3,5-phényl)3-hydantoïnes
 N-substituées de formule :



dans laquelle R_1 est un radical alcoyle contenant de 1 à
 4 atomes de carbone ou le radical phényle et R_2 est un
 15 atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 4
 atomes de carbone, par réaction de la chlorocarbonyle 1(di-
 chloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne avec une amine primaire ou
 secondaire de formule HNR_1R_2 , dans laquelle R_1 et
 R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, dans un
 20 solvant organique inerte, en présence d'un accepteur d'aci-
 de, selon le schéma :



25 Elle s'effectue à une température allant de 0 à
 130°C, de préférence de 20 à 80°C.

Sur le chlorocarbonyle en milieu organique, on cou-
 le des quantités stœchiométriques respectivement de l'am-
 ine puis d'un accepteur d'acide qui peut être de même nature
 30 que celui utilisé dans le procédé de préparation ou être
 l'amine elle-même ou encore une base minérale. Après re-
 froidissement et lavage en milieu acide, puis élimination
 du solvant, on obtient, avec un excellent rendement, qui
 peut être supérieur à 90 %, le dérivé N-substitué attendu.

35 Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif
 pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : Préparation du composé

On coule successivement, dans un réacteur pentacol de 1 l muni d'un réfrigérant, 300 ml de chlorobenzène puis, sous agitation, environ 40 g (soit 0,4 mole) de phosgène liquide, et, après arrêt de l'agitation, 61,3 g (soit 0,25 mole) de (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne. Le réacteur est alors chauffé à 75°C pendant 1 heure, le liquide du réfrigérant étant maintenu à une température permettant de condenser le phosgène. Dans le réacteur refroidi à 30°C environ, on coule, en 10 à 15 mn, 25 g (soit 0,25 mole) de triéthylamine. La température est portée à 130°C pendant 3H30mn, le liquide du réfrigérant étant maintenu à une température permettant de condenser le solvant et dégazer l'acide chlorhydrique. Après séparation, on obtient, avec un rendement pratiquement quantitatif, un solide blanc de point de fusion égal à 202°C et ayant la composition centésimale suivante :

	%	C	H	Cl	N	O
calculé		39,06	1,64	34,58	9,11	15,61
trouvé		39,09	1,45	34,24	9,18	15,62

L'analyse en spectrophotographie infra-rouge montre l'existence des bandes à 1830-1820, 1760 et 1720 cm⁻¹, caractéristiques des groupes carbonyle, correspondant à la chlorocarbonyle 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne de formule (II).

Exemple 2 : Utilisation du composé comme intermédiaire

Sur un milieu contenant 0,25 mole du composé de formule II et 300 ml de chlorobenzène, on coule, en 15 mn, 14,7 g (soit 0,25 mole) d'isopropylamine puis 25 g (soit 0,25 mole) de triéthylamine. On chauffe le milieu à 75°C pendant 20 mn puis on refroidit à 20°C. On coule ensuite 300 ml d'acide sulfurique à 5 % et on agite énergiquement pendant 30 minutes. Après décantation de la phase aqueuse, on lave la phase chlorobenzénique à l'eau distillée. La couche chlorobenzénique est séchée sur sulfate de soude an-

hydre puis concentrée sous pression réduite. On obtient 80 g, soit un rendement de 97 % d'un produit de point de fusion 130°C contenant 91,5 % d'isopropylcarbamoyl 1(dichlo- ro-3,5-phényl)-3-hydantoïne.

5 Exemples 3 à 7

On opère comme à l'exemple 2, en remplaçant l'isopropylamine par une quantité équivalente respectivement d'éthylamine, de n-propylamine, d'aniline et de diméthylamine. Les rendements et points de fusion des produits obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

	HNR_1R_2	Point	Rendement
	Amine employée	de fusion	
	n-propylamine	92°C	99 %
	phénylamine	182°C	99 %
15	éthylamine	152°C	97 %
	N,N-diméthylamine	162°C	98 %

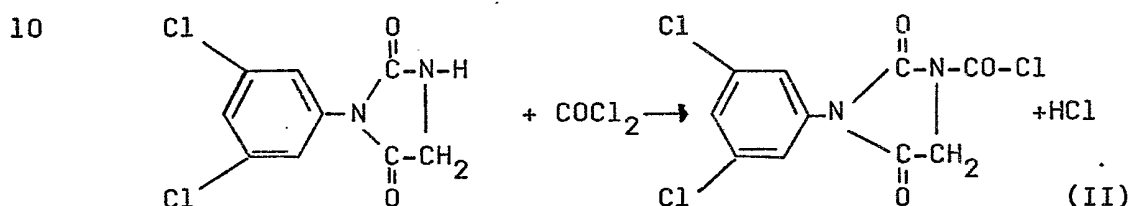
Exemple 8 : utilisation de l'isopropylamine comme accepteur d'acide

20 A une suspension de 9,2 g (0,03 mole) de chlorocarbonyl 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne obtenue à l'exemple 2, dans 80 ml de chlorobenzène, on coule, en 20 mn, une solution de 3,6 g d'isopropylamine (soit 0,06 mole) dans 20 ml de chlorobenzène en maintenant la température à au plus 30°C. Après une heure d'agitation, on ajoute 150 ml
25 de chlorobenzène. La solution organique est lavée avec 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 3,6 %. Après séchage et concentration sous pression réduite, on obtient 9,9 g d'un solide fondant à 135°C et correspondant à l'isopropylcarbamoyl 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne.

REVENDEICATIONS

1 - A titre de produit nouveau la chlorocarbonyle 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne.

2 - Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir du phosgène sur la (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, en milieu solvant organique inerte, en présence d'un accepteur d'acide, pour former la chlorocarbonyle 1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne selon le schéma :



4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 60°C à 130°C.

5 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est une amine tertiaire.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'accepteur est la triéthylamine.

7 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que l'accepteur d'acide est une base minérale.

8 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le solvant est un solvant aromatique.

9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant est le chlorobenzène.

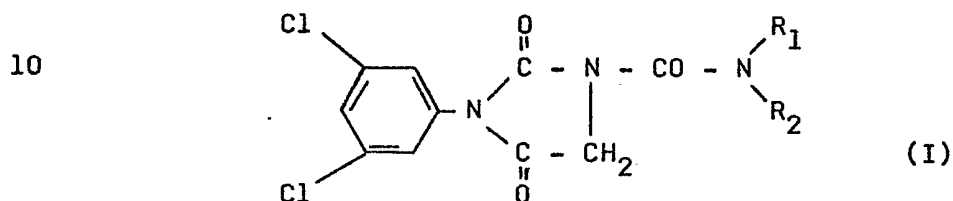
10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le solvant est un solvant aliphatique.

11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10,

caractérisé en ce que, à la fin de la réaction, on sépare le composé obtenu.

12 - Utilisation du composé selon la revendication 1 comme intermédiaire pour la fabrication de composés chimiques.

13 - Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle s'applique à la fabrication de composés de formule :



15 dans laquelle R_1 est un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical phényle et R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

par réaction du composé selon la revendication 1 avec une amine primaire ou secondaire de formule HNR_1 , dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, dans un solvant organique inerte, en présence d'un accepteur d'acide, selon le schéma :

