



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 893.997

Classif. Internat.:

C07D/A01N

Mis en lecture le:

31 -01- 1983

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 30 juillet 1982 à 14 h. 45**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : MONTEDISON S.P.A.
31, Foro Buonaparte, I-Milan (Italie),*

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

*un brevet d'invention pour : Produit industriel nouveau consistant en
N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-
oxazolin-2-one*

*qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Italie le 4 août 1981, n° 23362 A/81 et le
4 décembre 1981, n° 25442 A/81*

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 31 janvier 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

893997

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

MONTEDISON S.p.A.

pour:

"Produit industriel nouveau consistant en N-(2,6-diméthylphényl)-
N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolin-2-one"

Priorité de deux demandes de brevet en Italie déposées le
4 août 1981, sous le N° 23362 A/81 et le 4 décembre 1981,
sous le N° 25442 A/81



803997

PRODUIT INDUSTRIEL NOUVEAU CONSISTANT EN
N-(2,6-DIMETHYLPHENYL)-N-METHOXYACETYL-3-AMINO-1,3-OXAZOLIN-2-ONE.

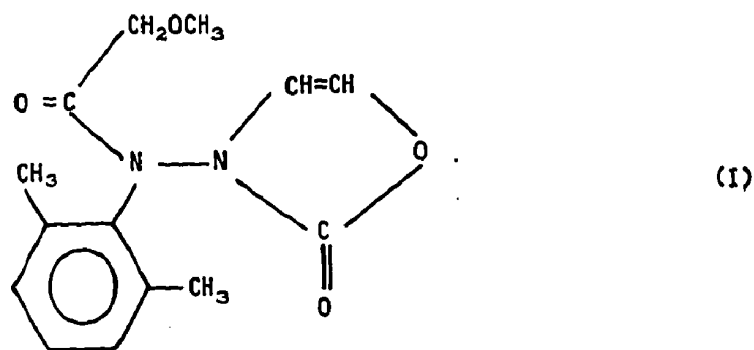
La présente invention a pour objet, à titre de produit industriel nouveau, un composé consistant en N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolin-2-one. Elle se rapporte, en outre, à l'emploi de ce composé en tant que fongicide ainsi qu'au procédé de préparation de ce composé.

Dans les demandes de brevet en Italie Nos. 25 538 A/79 (Montedison S.p.A.) et No. 24 168 A/80 (Sandoz AG.) ont été décrits des composés fongicides appartenant à la classe des N-aryl-N-acyl-3-amino-oxazolydin-2-ones.

Dans ces composés, les groupes aryles consistent en des radicaux phényles éventuellement substitués par des groupes de caractères différents, tels que alkyle, alkoxy et halogène. Le radical acyle dérive de différents acides carboxyliques, tels que, par exemple, des acides aliphatiques saturés ou insaturés comportant divers substituants, des acides aromatiques, des acides hétéroatomiques, etc.

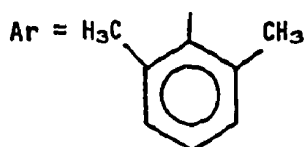
Les radicaux alkyles peuvent, en outre, être présents, en position 4 ou 5 du noyau oxazolydine.

On a trouvé, et ceci forme l'objet de la présente invention, le composé (I) consistant en N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolin-2-one de formule:



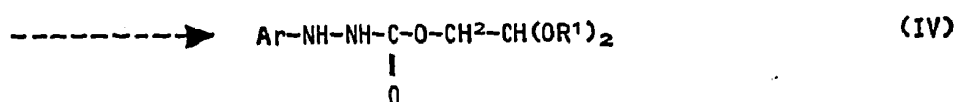
Handwritten mark

La préparation du composé (I) peut être, de façon convenable, effectuée dans un procédé en trois étapes, tel que décrit ci-dessous.

$$R = -CH_2OCH_3$$


• 1) $\text{Cl}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^1)_2 + \text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}_2 \xrightarrow{\hspace{1cm}}$

(II) (III)

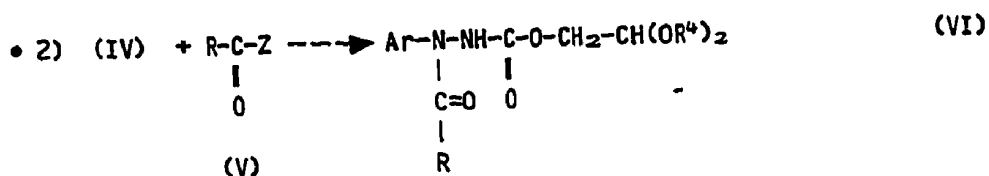


Cette réaction 1 est effectuée dans un solvant inerte en présence d'une base acceptant les acides halohydriques.

Les chloroformiates de formule (II) sont des composés connus ou aisément préparables par réaction de phosgène (COCl_2) avec un acétal d'un aldéhyde glycolique.

— La deuxième étape du procédé consiste en l'acylation par un halogénure d'acyle convenable (V) du carbazate (IV) obtenu dans la première étape:

6



5 Dans ce cas, également, la réaction est effectuée dans un solvant inerte et en présence d'une base acceptant les acides halohydriques.

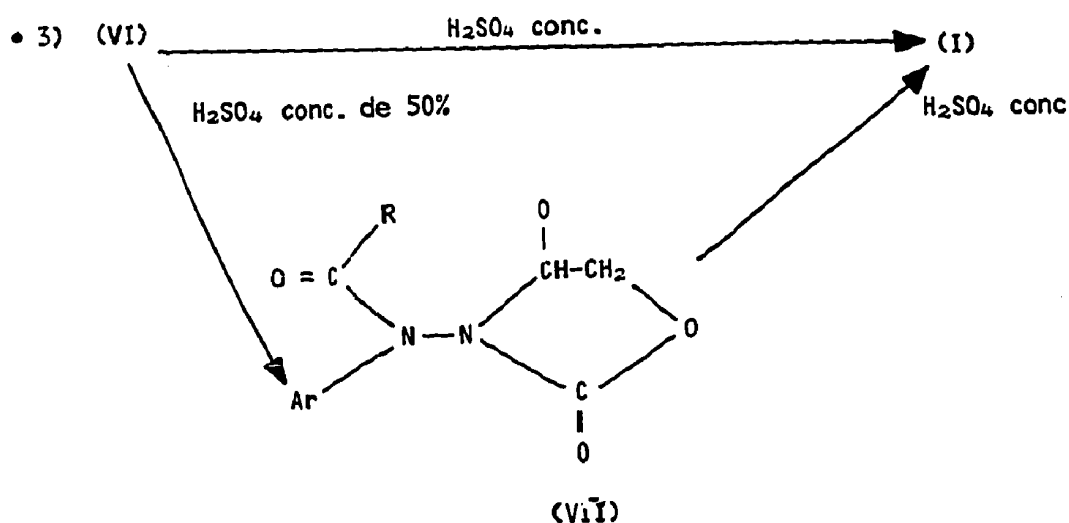
La réaction n'exige aucune condition de température particulière, mais il est préférable d'opérer à la température ambiante.

10 L'halogénure d'acyle de formule (V) (halogénure de méthoxyacétyle) est un composé connu.

— La troisième étape du procédé consiste en la cyclisation du 2,2-dialkoxyéthyl 3-(2,6-diméthylphényl)-3-(méthoxyacétyle)-carbazate (VI) obtenu dans la deuxième étape.

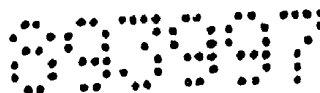
15 La cyclisation est effectuée à l'aide d'acide sulfurique et peut être produite en une seule étape si l'on emploie de l'acide sulfurique à 95% de concentration, ou en deux étapes lorsqu'on utilise l'acide sulfurique à 50% de concentration, par isolement intermédiaire du N-(2,6-diméthylphényl)-N-(méthoxyacétyle)-3-amino-4-hydroxy-1,3-oxazolidin-2-one (VII) et par

20 traitement de ce dernier produit à l'aide d'acide sulfurique concentré:



35 La réaction 3, qu'elle soit effectuée en présence d'acide sulfurique concentré ou en présence d'acide plus dilué, est effectuée par addition du carbazate (VI) directement à l'acide sulfurique et maintien du mélange sous agitation durant quelques minutes à température ambiante jusqu'à ce que l'on obtienne une solution complète. Le composé de formule (VII) est un composé nouveau et, en tant que tel, il forme un des objets de la présente invention.

E



La troisième étape du procédé peut être effectuée selon une méthode analogue en remplaçant l'acide sulfurique par d'autres acides forts concentrés.

Le composé (I) est également utile en tant qu'intermédiaire de préparation du composé consistant en N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolidin-2-one (décrit dans les demandes de brevets italiennes précitées) par hydrogénation de la double liaison dans le cycle 1,3-oxazoline.

La réaction d'hydrogénation est effectuée à l'aide d'hydrogène en présence d'un catalyseur convenable.

Ainsi qu'il a été indiqué précédemment, le composé (I) est pourvu d'une activité fongicide à l'encontre des fongis ou champignons phytopathogènes.

Son action correspond à une activité préventive (c'est-à-dire qu'il empêche l'arrivée de la maladie), aussi bien qu'à une activité curative (c'est-à-dire qu'il agit lorsqu'une infection est déjà en voie de développement).

Il possède, en outre, de bonnes caractéristiques systémiques (c'est-à-dire qu'il est susceptible d'être amené à toutes les diverses parties des plantes).

Pour des applications pratiques dans le domaine agricole, le fongicide de formule (I) peut être utilisé tel quel ou sous forme d'une composition convenable.

Ces compositions consistent en le composé de formule (I) agissant en tant qu'ingrédient actif, additionné à un support ou véhicule liquide ou solide et, éventuellement, à des agents tensioactifs et autres additifs.

Le fongicide selon l'objet de la présente invention, peut être mis sous la forme de diverses formules, conformément à des techniques connues, dans un liquide émulsifiable, une poudre sèche, une poudre humidifiable, etc.

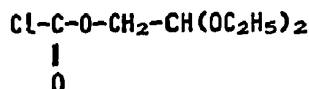
Le cas échéant, il est possible d'ajouter aux compositions ou formulations d'autres principes actifs, tels qu'insecticides, d'autres fongicides, des agents régulateurs de croissance des plantes, etc.

La quantité de composé de formule (I) nécessaire pour l'obtention d'une protection bonne et satisfaisante des cultures agricoles contre l'attaque des champignons ou fongis, dépend de divers facteurs tels que, par exemple, du type de composition ou formulation, du type de fongis à combattre et du taux d'infestation, également du type de culture à protéger, ainsi que des conditions climatiques et de l'environnement.

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description suivante et des exemples donnés à titre illustratif mais non-limitatif.

EXEMPLE 1

■ Préparation du 2,2-diéthoxy-éthyl chloroformiate:



A une solution de 2,45g de phosgène (COCl_2) dans 40 ml de toluène, maintenue à 5°C, on ajoute, goutte à goutte, 20 ml d'une solution toluénique contenant 3,5g de diéthylacétal d'aldéhyde glycolique [$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$] et 3g de triéthylamine.

Le mélange réactionnel est alors maintenu au repos durant 12 heures, après quoi on le filtre pour préparer le précipité qui s'est formé (chlorhydrate de triéthylamine).

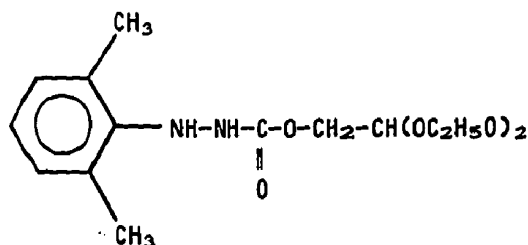
Les composés volatils du mélange réactionnel sont alors éliminés par évaporation sous pression réduite, ce qui conduit à l'obtention d'un résidu liquide incolore (4,5g).

Ce résidu est alors distillé sous vide; on recueille la fraction qui bout à 80-82°C sous une pression de 17 mm de mercure (2,8g) et qui consiste en le produit recherché se présentant sous forme d'un liquide incolore.

IR = 1780 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$).

EXEMPLE 2

■ Préparation du 2,2-diéthoxyéthyl 3-(2,6-diméthylphényl)-carbazate:



A une solution de 1,8g de diméthylphénylhydrazine et de 1,62g de triéthylamine dans 100 ml de chlorure de méthylène, maintenue sous agitation à 5°C, on ajoute 2,8g du chloroformiate préparé selon la méthode décrite dans l'Exemple 1.

Le mélange réactionnel est maintenu au repos durant 12 heures, après quoi, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

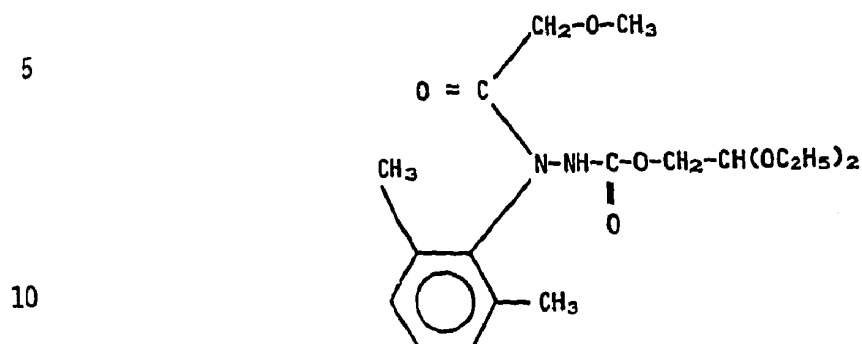
Le résidu est alors dilué dans 50 ml de diéthyléther et la substance insoluble (chlorhydrate de triéthylamine) est séparée par filtration.

Le solvant est alors à nouveau éliminé par évaporation sous pression réduite, ce qui conduit à l'obtention de 3,1g d'une huile jaune pâle consistant en le produit recherché.

IR = 3340 cm^{-1} ($\nu\text{NH}-\text{CO}$), 1720 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$).

EXEMPLE 3

■ Préparation du 2,2-diéthoxyéthyl 3-(2,6-diméthylphényl)-3-méthoxyacétyl-carbazate:



15 A une solution de 2,2-diéthoxyéthyl 3-(2,6-diméthylphényl)-carbazate préparée selon la méthode décrite dans l'Exemple 2, et de 1,11g de triéthylamine dans 60 ml de toluène, on ajoute, goutte à goutte, à température ambiante, une solution de 1,2g de chlorure de méthoxyacétyle dissous dans 10 ml de toluène. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 4h à température ambiante, après quoi, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

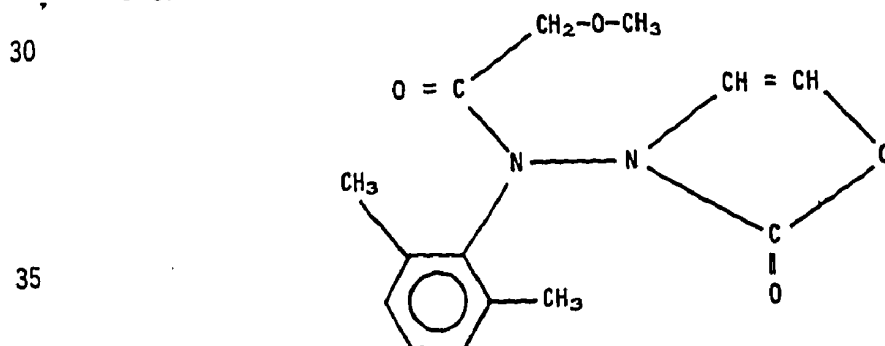
20 Le résidu semi-solide obtenu est alors dilué dans 50 ml de diéthyléther et la substance insoluble est éliminée par filtration.

Du filtrat, on retire le solvant par évaporation sous pression réduite, ce qui conduit à l'obtention de 3,8g du produit recherché, que l'on purifie alors par chromatographie sur une colonne de silica gel (en utilisant en tant qu'éluant un mélange éthylacétate/toluène en un rapport 1/1).

IR : 3260 cm^{-1} (ν NH), 1750 cm^{-1} (ν C=O), 1700 cm^{-1} (ν C=O).

EXEMPLE 4

■ Préparation de N-(2,6-diméthylphényl)-N-(méthoxyacétyl)-3-amino-1,3-oxazolin-2-one:



2

2,4g du carbazate obtenu selon la méthode décrite dans l'Exemple 3, sont dissouts dans 20 ml d'acide sulfurique concentré (à une concentration à 96%), l'ensemble étant alors maintenu sous agitation à température ambiante.

5 Après 15 min, le mélange réactionnel est versé sur 40g d'une glace, puis neutralisé par addition d'une solution de NaOH à 30%. Le mélange résultant est alors extrait à l'aide d'éthylacétate (2×50 ml), puis à l'aide de chlorure de méthylène (2×50 ml).

10 Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre, et les solvants sont alors éliminés par évaporation sous pression réduite. On obtient de cette façon 1,2g d'une huile rougeâtre consistant en le produit recherché que l'on peut alors purifier par une chromatographie en couche mince en utilisant en tant qu'éluant un mélange éthylacétate/toluène en un rapport de 35/65), ce qui conduit à l'obtention d'un gramme de produit.

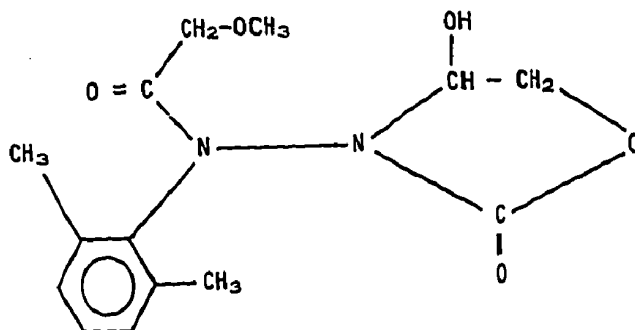
15 IR : 3140 cm^{-1} , ($\nu\text{CH=CH}$), 1780 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1700 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$).

EXEMPLE 5

■ Préparation du même produit que celui de l'Exemple 4, en deux étapes, avec isolation de N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-4-hydroxy-1,3-oxazolidin-2-one:

20

25



30

La synthèse de l'Exemple 4 est effectuée d'une façon similaire, si ce n'est que l'on utilise de l'acide sulfurique à 50% au lieu d'acide sulfurique concentré (à 96%).

35 Le mélange réactionnel est alors traité selon la même méthode que celle qui est décrite dans l'Exemple 4, ce qui permet d'isoler la 3-amino-4-hydroxy-oxazolidinone intermédiaire sous la forme d'un solide cristallin blanc (dont le point de fusion est de $130-132^\circ\text{C}$).

IR : 3260 cm^{-1} (νOH), 1790 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1690 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$).

40 Par traitement de ce composé intermédiaire à l'aide d'acide sulfurique concentré, on obtient le composé décrit dans l'Exemple 4, présentant les mêmes caractéristiques que celles qui sont indiquées.

EXEMPLE 6

■ Détermination de l'activité fongicide du composé: N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolin-2-one.

— Activité fongicide vis-à-vis du *Plasmopora viticola* —

5 Un certain nombre de plants de vigne de race Dolcetto, ayant poussé en pots dans une enceinte conditionnée sont pulvérisés sur la partie externe des feuilles d'une suspension aqueuse de conidies de *P. viticola* (B. et C.) Berl et de Toni (200 000 conidies/ml).

10 Après 48 heures de maintien dans un environnement saturé en humidité à 21°C, les plants sont subdivisés en deux groupes.

Un groupe de plants est traité par pulvérisation sur les deux faces des feuilles d'une suspension hydroacétonique (20% en volume d'acétone) du produit.

15 Tous les plants sont alors mis dans une enceinte à une température conditionnée de 25°C et à une humidité relative de 60%.

A la fin de la durée d'incubation des champignons (7 jours) on détermine le taux d'infection fongique des plants traités par comparaison avec le taux d'infestation des plants infestés et non-traités.

20 Pour une dose de 100 ppm, le composé donne lieu à une réduction de 100% de l'infestation.

— Activité fongicide curative vis-à-vis du *Peronospora tabacina* —

Un certain nombre de plants de tabac de race Burley, ayant poussé en pots sont pulvérisés sur la partie externe des feuilles d'une suspension aqueuse de conidies de *P. tabacina* Adam (200 000 conidies par ml).

25 Après 6 jours de maintien dans un environnement saturé en humidité les plants sont divisés en deux groupes et transférés dans une enceinte à une température conditionnée de 25°C et à une humidité relative de 70%, aux fins d'incubation des champignons ou fongis.

30 Après 48 heures depuis le début de l'infestation, un groupe des plants est traité sur les deux faces des feuilles par pulvérisation d'une suspension hydroacétonique (20% en volume d'acétone) du produit testé.

A la fin de la période d'incubation (6 jours), on détermine le taux d'infestation fongique des plants traités par comparaison avec le taux d'infestation des plants infestés et non-traités.

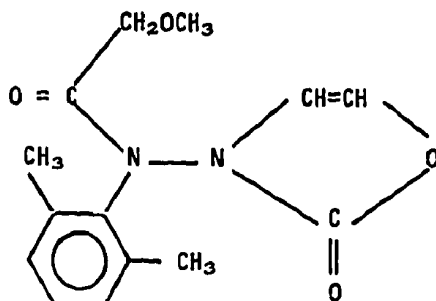
35 Pour une dose de 100 ppm, le composé donne lieu à une réduction de 100% de l'infestation fongique.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples et modes de mise en oeuvre décrits ci-dessus, qui peuvent faire l'objet de variantes.

b

REVENDICATIONS

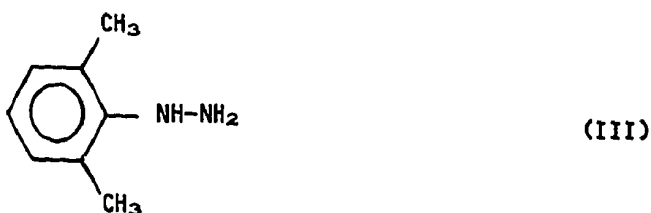
1.- A titre de produit industriel nouveau, le composé consistant en N-(2,6-diméthylphényl)-N-méthoxyacétyl-3-amino-1,3-oxazolin-2-one, de formule:



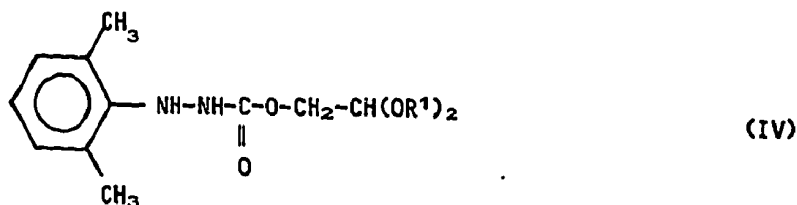
2.- Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'un 2,2-dialkoxy-éthyl chloroformiate de formule:



(dans laquelle R¹ est un radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone) est condensé avec une 2,6-diméthyl-phénylhydrazine de formule:



dans un solvant inerte en présence d'une base acceptant les acides halogénhydriques, afin d'obtenir le 2,2-dialkoxyéthyl aryl-carbazate de formule:



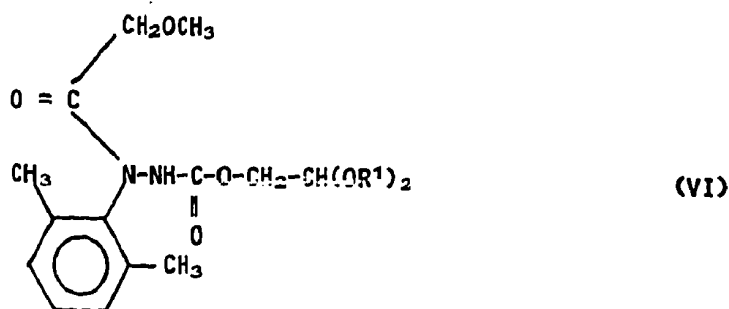
(dans laquelle R¹ est un radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone), puis le composé (IV) est amené à réagir avec un halogénure de méthoxyacétyle de formule:



2

(dans laquelle Z est Cl ou Br)

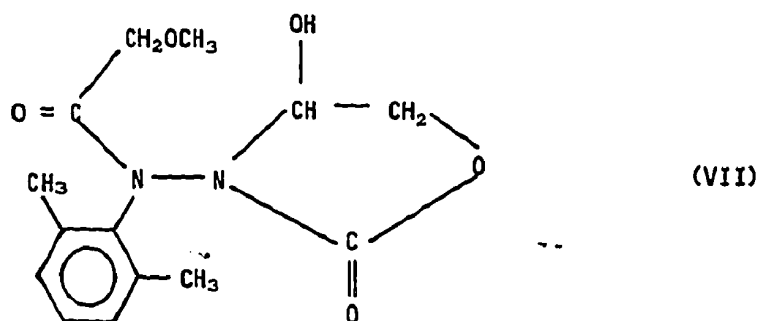
dans un solvant inerte et en présence d'une base acceptant les acides halogénhydriques, afin d'obtenir le 2,2-dialkoxy-éthyl 3-(2,6-diméthylphényl)-3-méthoxyacétyl-carbazate de formule:



15 (dans laquelle R¹ est un radical alkyle comprenant 1 à 4 atomes de carbone), puis le composé (VI) est cyclisé par traitement à l'aide d'un acide fort.

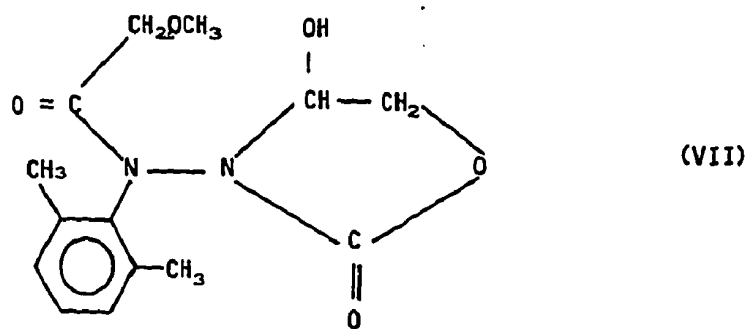
3.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la cyclisation du composé intermédiaire (VI) est effectuée dans de l'acide sulfurique concentré.

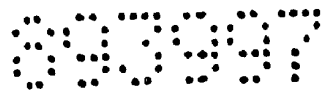
20 4.- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la cyclisation de l'intermédiaire (VI) est effectuée dans de l'acide sulfurique à 50% de façon à conduire à l'obtention d'un intermédiaire de formule:



puis cet intermédiaire est traité à l'aide d'acide sulfurique concentré.

5.- A titre de produit industriel nouveau, le composé de formule:





6.- Procédé pour lutter contre les infestations fongiques des plantes utiles, consistant à pulvériser sur les cultures une quantité efficace du composé selon la revendication 1, soit telle quelle, soit sous la forme d'une composition convenable.

7.- Compositions fongicides contenant en tant qu'ingrédient actif le composé selon la revendication 1 associé à des supports ou diluants inertes et, éventuellement, à d'autres additifs.

BRUXELLES, le 30 juillet 1982
P. Pon. de Montedison S.p.A.
P. Pon. du Bureau GEVERS
1000-000-000000

