

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑰

**N° 81 07962**

Se référant : au brevet d'invention n° 80 12238 du 29 mai 1980.

⑤④

Procédé de préparation de carbamoyl-1 (dichloro-3,5-phényl)-3 hydantoïnes.

⑤①

Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 233/72 // A 01 N 47/38.

②②

Date de dépôt ..... 17 avril 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° 42 du 22-10-1982.

⑦①

Déposant : RHONE-POULENC AGROCHIMIE, résidant en France.

⑦②

Invention de : Georges Gros et Marc Molin.

⑦③

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④

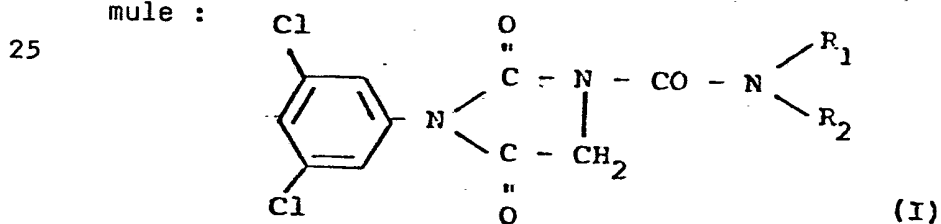
Mandataire : François Chrétien, Rhône-Poulenc Agrochimie,  
BP 9163, 69263 Lyon Cedex 1.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de fabrication de carbamoyl-1(dichloro-3,5-phényl)3-hydantoïnes N-substituées.

Certaines carbamoyl-1(dichloro-3,5-phényl)3-hydantoïnes N-substituées sont connues comme produits phytosanitaires notamment comme fongicides pour l'agriculture. C'est en particulier le cas de l'isopropylcarbamoyl-1(dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, communément appelée iprodione, qui fait l'objet des brevets français 2 120 222 et 2 148 868. Ce composé peut être préparé selon divers procédés. Les brevets ci-dessus décrivent une méthode dans laquelle on fait réagir la (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne sur le chlorure d'isopropylcarbamide, ce dernier étant obtenu par condensation de phosgène sur l'isopropylamine. Cependant ce procédé donne des rendements peu satisfaisants pour une exploitation à une échelle industrielle. Or le développement des fongicides mentionnés ci-dessus rend nécessaire la mise au point d'un procédé permettant l'accès à ces produits dans des conditions encore plus économiques.

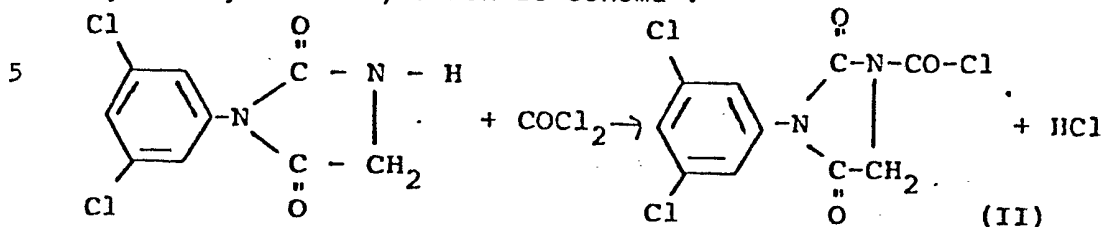
La demande de brevet français 80.12238 a pour objet un procédé permettant de répondre à ce besoin. Elle concerne plus spécialement un procédé de préparation, à partir de la (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, d'un composé de formule :



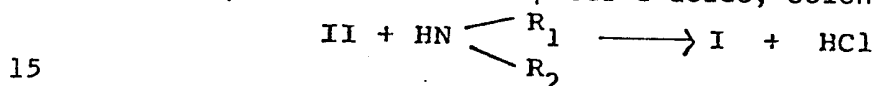
30 dans laquelle  $R_1$  est un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou le radical phényle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que :

35 - dans une première étape, on fait réagir du phosgène sur la (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, en milieu solvant organique inerte, de préférence en présence d'un accepteur

d'acide qui peut être une base organique forte ou une base minérale, pour former la chloro carbonyl-1(dichloro-3,5phényl)-3-hydantoïne, selon le schéma :



10 - et que, dans un seconde étape, on fait réagir le produit obtenu avec une amine primaire ou secondaire de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont les significations indiquées ci-dessus, dans un solvant organique inerte, en présence d'un accepteur d'acide, selon le schéma :



20 La présente addition concerne un procédé de fabrication d'iprodione selon la demande de brevet principal, caractérisé en ce qu'il comprend de nouveaux modes de réalisation concernant l'accepteur d'acide utilisé dans la première étape ou étape de phosgénation.

25 Comme base organique forte, on peut utiliser une amine tertiaire, telle qu'une trialkcoylamine, par exemple la triéthylamine, ou une pyridine telle que la pyridine et la diméthylaminopyridine. Cette base organique est utilisée avantagement en quantité sensiblement stoechiométrique.

30 Comme base minérale, on peut utiliser un carbonate alcalin ou un hydroxyde alcalin, la préférence étant donnée au carbonate et en particulier au carbonate disodique. Cette base minérale peut être utilisée en quantité stoechiométrique mais un excès pouvant aller jusqu'à environ 150 % est préféré.

35 L'accepteur d'acide selon l'invention peut avantageusement être associé à un agent auxiliaire. Ce dernier peut être soit une base auxiliaire, soit un agent de transfert.

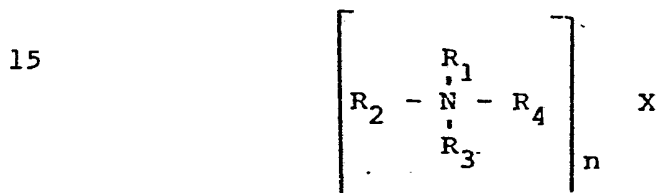
La base auxiliaire, associée à raison de 1 à 15 %

et de préférence de 5 à 10 %, est une base organique du même type que celle définie précédemment mais différente de la première. On peut notamment utiliser à cet effet la pyridine, la diméthylaminopyridine ou la triéthylamine.

5 L'agent de transfert utilisable en association avec l'accepteur d'acide, de préférence lorsque celui-ci est une base minérale et notamment un carbonate alcalin, est soit un dérivé d'ammonium ou de phosphonium, soit un agent sé-

10 questrant, chacun de ces types de composé étant défini ci-après.

Les dérivés d'ammonium quaternaire utilisables selon la présente invention répondent de préférence à la formule générale :



dans laquelle :

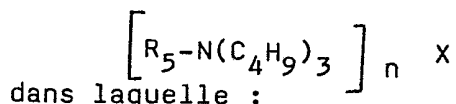
- 20 -  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle contenant de 1 à 20 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant de 2 à 20 atomes de carbone, phényl-
- 25 alcoyle, éventuellement substitué, dans lequel la partie alcoyle contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- X représente un atome de chlore, brome ou fluor, ou un radical  $SO_4$ ,  $SO_4H$ ,  $PO_4H_2$ , hydroxyle, alcoxysulfonylo-
- 30 xyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que méthoxysulfonylo-
- xyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que méthanesulfonylo-
- xyle ou éthanesulfonylo-
- xyle (tel que benzènesulfonylo-
- xyle ou p.toluènesulfonylo-
- xyle) ou alcanoylo-
- 35 xyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que acétylo-
- xyle et propionylo-
- xyle),
- n est un nombre égal à la valence de X.

De bons résultats ont été obtenus en utilisant des

mélanges de dérivés d'ammonium quaternaire tels que ceux actuellement commercialisés sous les marques suivantes :

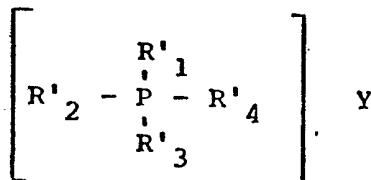
- Adogen 464 : mélange de chlorures de méthyltrialcoylammonium dans lesquels les parties alcoyle contiennent de 8 à 10 atomes de carbone,
- Cemulcat K 012 : mélange de chlorures de dihydroxyéthyle dialcoyle ammonium dans lesquels les parties alcoyle contiennent de 16 à 18 atomes de carbone.

De préférence, on utilise comme catalyseur des dérivés d'ammonium de formule :



- X et n ont même signification que dans la formule I et,
- R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que le chlorure d'éthyltributylammonium, le chlorure de méthyltributylammonium, le chlorure de tétrabutylammonium ou le bisulfate de tétrabutylammonium.

Les dérivés de phosphonium utilisables selon la présente invention répondent de préférence à la formule :



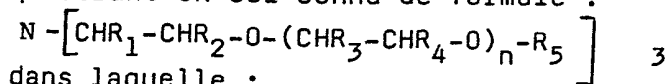
dans laquelle :

- R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone et,
- Y représente un atome de chlore ou de brome.

La quantité de ces dérivés peut varier dans des limites très larges allant de 0,01 mole à 1 mole par équivalent d'agent basique utilisé. En pratique, pour des raisons économiques, on utilise de 0,5 à 5 % en mole de dérivé de phosphonium par mole de réactif de base.

Les carbonates alcalins peuvent également être avantageusement utilisés en association avec un agent sé-

questrant en soi connu de formule :



dans laquelle :

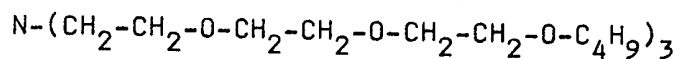
- 5 n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à environ 10 ( $0 \leq n \leq 10$ ),
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et,
- 10 -  $R_5$  représente un radical alcoyle ou cycloalcoyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical  $-\text{C}_m\text{H}_{2m} - \text{O}$  ou  $\text{C}_m\text{H}_{2m+1} - \text{O}$ , où m est compris entre 1 et 12.

De préférence, on utilise un agent séquestrant dans la formule duquel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  $R_5$  ayant la signification précédente, et de préférence étant un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone et n ayant la signification précédente et de préférence étant au moins zéro et au plus 3.

20 On peut citer :

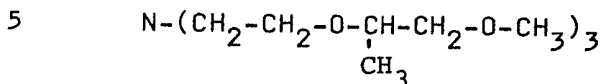
- la tris(oxa-3 heptyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_4\text{H}_9)_3$$
- la tris(dioxa-3,6 heptyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3)_3$$
- 25 - la tris(trioxa-3,6,9 décyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3)_3$$
- la tris(dioxa-3,6 octyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5)_3$$
- la tris(trioxa-3,6,9 undécyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5)_3$$
- 30 - la tris(dioxa-3,6 nonyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_3\text{H}_7)_3$$
- la tris(trioxa-3,6,9 dodécyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_3\text{H}_7)_3$$
- 35 - la tris(dioxa-3,6 décyl)amine de formule :
- $$N - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_4\text{H}_9)_3$$

- la tris(trioxa-3,6,9 tridécyl)amine de formule :

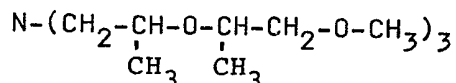


On peut citer encore :

- la tris(dioxa-3,6 méthyl-4 heptyl)amine de formule :



- la tris(dioxa-3,6 diméthyl-2,4 heptyl)amine de formule :



10           La quantité de ces dérivés est telle que leur proportion molaire par rapport au réactif est comprise entre environ 0,5 et 15 % et de préférence entre 1 et 10 %.

15           La phosgénation est effectuée dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction. On donnera la préférence 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-

20           phatiques comme le dodécane ou aliphatiques chlorés tels que le dichloréthane ou le trichloréthane.

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

25           température comprise entre 60 et 130°C, et de préférence à reflux. Lorsqu'on travaille à température élevée, il est avantageux d'opérer en autoclave à des pressions pouvant aller jusqu'à 5 bars (pression absolue).

30           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 obtient une suspension que l'on chauffe et à laquelle, éventuellement, on ajoute l'accepteur d'acide, pour accélérer la

35           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-

viennent bien.

A la fin de la réaction, deux voies sont possibles. La première consiste à isoler le chlorocarbonyle intermédiaire, dont les caractéristiques sont données dans un exemple ci-après. On constate que le rendement est pratiquement quantitatif.

Cependant, et avantageusement, quand on utilise le procédé industriellement, la solution organique de cet intermédiaire peut être ensuite utilisée telle quelle dans la seconde phase dite de condensation. De toute manière, même dans ce cas, le milieu doit être refroidi et le phosgène en excès dégazé avant de démarrer la seconde étape.

Celle-ci est beaucoup plus rapide que la précédente et 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 coule des quantités stœchiométriques respectivement de l'amine puis d'un accepteur d'acide, qui peut être de même nature que celui utilisé dans la première étape ou être l'amine elle-même (auquel cas, elle est engagée deux fois dans la réaction) ou encore une base minérale. Après refroidissement 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.

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

#### Exemples 1 à 5

On coule, à une température de 20 à 30°C, une mole d'une base organique (avec éventuellement un excès) sur une suspension d'une mole de (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne dans un mélange préalablement préparé de 1,5 mole de phosgène dans 1100 ml de chlorobenzène. On chauffe ensuite le milieu réactionnel pendant un certain temps. Dans l'un des essais, la phosgénation a été effectuée dans un autoclave à une pression d'environ 3 bars. On isole le chlorocarbonyle obtenu. On l'utilise ensuite dans la réaction de condensa-

tion telle que décrite ci-après :

Après avoir refroidi à 35°C le milieu obtenu à l'étape précédente, on coule, en 15 mm, 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 mm 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 anhydre puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi un produit à base d'isopropylcarbamoyl 1(dichloro-3,5 phényl)-3-hydantoïne.

Les conditions variables de la phosgénéation ainsi que les rendements en chlorocarbonyle intermédiaire et en isopropyl-1 (dichloro-3,5-phényl)-3 hydantoïne sont consignés dans le tableau suivant :

Exemple No	accepteur d'acide	base auxiliaire	température	durée de chauffage en h	rendement en % molaire/réactif	
					en chloro-carbonyle	en ipro-dione
9	TEA	-	80°C	12	91	86
10	DMAP	-	100°C	5	91	82
11	TEA 90 %	DMAP (10%)	80°C	5	81	-
12	Pyridine (10% d'excès)	-	70-75°C	10	88	-
13	Pyridine (sous pression)	-	120-130°C	1	93	74

TEA = triéthylamine

DMAP = diméthylaminopyridine.

Exemple 6a - Phosgénation

On introduit, à 20°C, dans un réacteur équipé d'un réfrigérant :

- 5 - 1 mole de (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne,
- 2 moles de carbonate disodique,
- 0,09 mole de diméthylaminopyridine et,
- 1100 ml de chlorobenzène.

Puis on coule 2 moles de phosgène.

10 On chauffe ensuite le mélange réactionnel à 80°C pendant 1 heure 30 minutes puis à 105°C pendant une durée égale. On filtre à chaud (110°C) les minéraux et on lave le gâteau par 2 fois 50 ml de chlorobenzène chaud (130°C). On obtient une suspension de chlorocarbonyl-1(dichlo-

15 ro-3,5-phényl)-3-hydantoïne, avec un rendement en ce composé de 94 %.

b - Condensation

Celle-ci est effectuée en suivant le mode opératoire de l'exemple 1 (seconde étape).

20 Dans ces conditions, on obtient de l'isopropyl carbamoyl-1 (dichloro-3,5 phényl)-3-hydantoïne avec un rendement de 92 %.

Exemple 7a - Phosgénation

25 Dans un réacteur équipé d'un réfrigérant, on introduit :

- 1 mole de (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne,
- 2,5 moles de carbonate disodique,
- 0,036 mole de tétrabutylammonium bisulfate.

30 On coule ensuite 4 moles de phosgène et on chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 1 heure 30 minutes, puis à 105°C pendant 1 heure 30 minutes. On filtre à chaud (environ 110°C) la totalité des minéraux en suspension et on lave le gâteau par 2 fois 50 ml de chlorobenzène à 130°C.

35 b - Condensation

Celle-ci est effectuée en suivant le mode opératoire

re de l'exemple 1 (seconde étape). Le produit résultant est isolé par évaporation du solvant après lavage acide et neutre de la solution chlorobenzénique.

5 Dans ces conditions, on obtient, avec un rendement de 92 %, un produit contenant 94 % d'isopropylcarbamoyl-1 (dichloro-3,5-phényl)-3-hydantoïne.

10 Si on répète cet essai en utilisant dans la phosgénation 0,018 mole au lieu de 0,036 de carbonate, on obtient l'isopropylcarbamoyl-1 (dichloro-3,5 phényl)-3-hydantoïne avec un rendement de 80 %.

## REVENDEICATIONS

1 - Procédé selon la revendication 3 de la demande  
de brevet français 80 12238, caractérisé en ce que l'accep-  
5 teur d'acide est la pyridine.

2 - Procédé selon la revendication 5 de la demande  
de brevet français 80 12238, caractérisé en ce que la base  
minérale est un carbonate alcalin.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2  
10 de la demande de brevet français 80 12238, caractérisé en  
ce que l'accepteur d'acide est associé à une quantité mino-  
ritaire d'un agent auxiliaire.

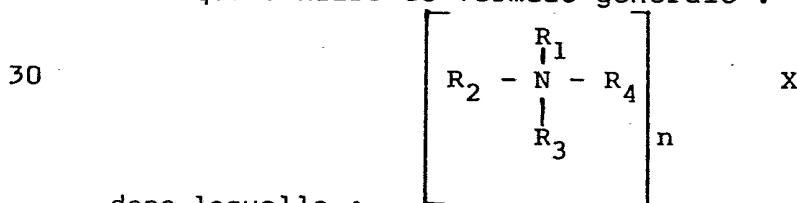
4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé  
en ce que l'agent auxiliaire représente 0,5 à 15 % en mole  
15 de réactif.

5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé  
en ce que l'agent auxiliaire est une base auxiliaire diffé-  
rente de l'accepteur d'acide.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé  
20 en ce que la base auxiliaire est choisie dans le groupe  
comprenant la triéthylamine, la pyridine et la diméthylami-  
nopyridine.

7 - Procédé selon l'une des revendications 3 et 4,  
caractérisé en ce que l'agent auxiliaire est un agent de  
25 transfert.

8 - Procédé selon la revendication 7, caracté-  
risé en ce que l'agent de transfert est un dérivé d'ammo-  
nium quaternaire de formule générale :



dans laquelle :

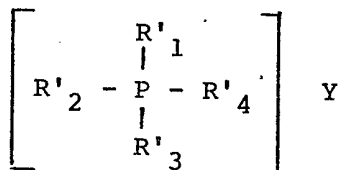
35 -  $R_1, R_2, R_3, R_4$ , identiques ou différents, repré-  
sentent chacun un radical alcoyle contenant de 1 à 20 ato-  
mes de carbone, cycloalcoyle contenant de 3 à 6 atomes de

carbone, alcényle contenant de 2 à 20 atomes de carbone, hydroxyalcoyle contenant de 1 à 20 atomes de carbone, phénylalcoyle, éventuellement substitué, dans lequel la partie alcoyle contient de 1 à 6 atomes de carbone,

- 5 - X représente un atome de chlore, brome ou fluor, ou un radical  $SO_4$ ,  $SO_4H$ ,  $PO_4H_2$ , hydroxyle, alcoylsulfo-  
nyloxy, contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que méthoxysulfonyloxy, éthoxysulfonyloxy), alcanesulfonyloxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que méthanesulfonyloxy ou éthanesulfonyloxy), arenesulfonyloxy (tel que benzènesulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy) ou alcanoyloxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone (tel que acétyloxy et propionyloxy),  
10 - n est un nombre égal à la valence de X.

- 15 9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le dérivé d'ammonium quaternaire est le chlorure ou le bisulfate de tétrabutylammonium.

- 10 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent de transfert est un dérivé de phosphonium de formule :

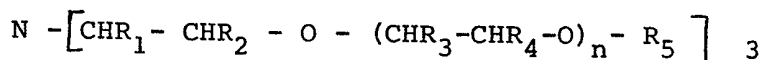


- 25 dans laquelle :

-  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle contenant de 2 à 8 atomes de carbone et,

- Y représente un atome de chlore ou de brome.

- 30 11 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'agent de transfert est un agent séquestrant de formule :



dans laquelle :

- 35 - n est un nombre entier supérieur ou égal à 0 et inférieur ou égal à environ 10 ( $0 < n < 10$ ), de préférence d'au moins

zéro et d'au plus trois,

-  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le radical méthyle,

5

- et  $R_5$  représente un radical alcoyle ou cycloalcoyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical  $-C_mH_{2m} - O$  ou  $C_mH_{2m+1} - O -$ , où  $m$  est compris entre 1 et 12.

10

12 - Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la base minérale est associée à la (tris(di-oxa-3,6-heptyl)amine).

15

13 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 de la demande de brevet français 80 12238, caractérisé en ce que la réaction est effectuée sous une pression absolue de 1 à 5 bars.