

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 2002

EPREUVE A CHIMIE

Cette épreuve contient :

- * Lettre du client 2002/A(C)/f/1-9
- * Document A 2002/A(C)/f/10-14

LETTRE DU CLIENT

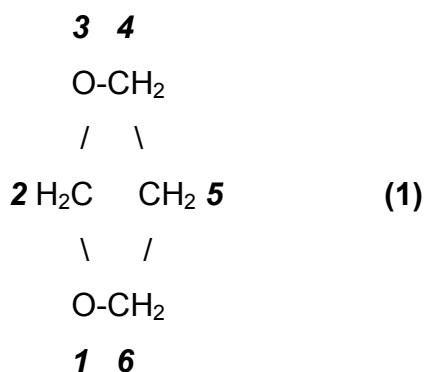
De : Herb E. Syde & Co.

A : Candy Date

Chère Candy,

Je sais que vous êtes très occupée. Je vous serais néanmoins obligé si vous pouviez élaborer un projet de demande de brevet concernant une de mes inventions. C'est très urgent, veuillez donc traiter cette affaire le plus tôt possible.

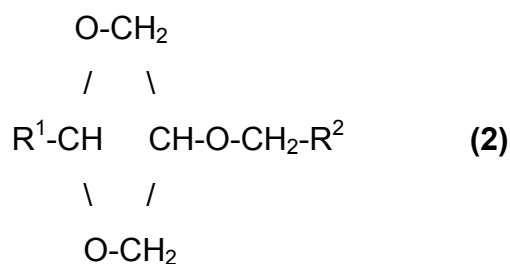
Notre laboratoire travaille actuellement sur la synthèse et l'utilisation de dérivés du 1,3-dioxanne. Le composé 1,3-dioxanne forme un anneau à six membres comportant des atomes d'oxygène en positions 1 et 3. Sa formule est décrite ci-dessous.



où les numéros des positions des atomes de carbone et d'oxygène sont indiqués en caractère **gras**.

Le 1,3-dioxanne et nombre de ses dérivés sont connus. Pour votre commodité, je joins le document A qui a été publié récemment.

Les nouveaux composés synthétisés dans notre laboratoire sont ceux de formule **(2)** :



où

R¹, c.-à-d. le substituant en position 2 sur l'anneau, est un groupe alkyle, haloalkyle, alkoxyalkyle, aryle, hétéroaryle ou aryle substitué ;

le groupe de formule **-O-CH₂-R²** est situé en position 5 ;

le radical **R**² est un radical phényle qui est éventuellement substitué au plus par trois radicaux **X** choisis parmi les groupes -CN, -CF₃, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy et halogène.

Les composés préférés de formule **(2)** sont ceux où

R¹ est un groupe phényle, furyle ou un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ledit radical étant un alkyle ou un haloalkyle.

R² est de préférence un groupe phényle qui peut comporter comme substituant un radical **X** en position 2 (c.-à-d. ortho). **R**² est choisi plus particulièrement parmi le phényle, le 2-chlorophényle, le 2-fluorophényle ou le 2-méthylphényle.

Vous aurez noté que les radicaux **R**¹ et **-O-CH₂-R²** de la formule **(2)** sont différents. Il en résulte que les composés de formule **(2)** existent sous deux formes stéréoisomères.

Dans l'un des isomères, les radicaux **R**¹ et **-O-CH₂-R²** sont dans une configuration *cis*, c.-à-d. que les deux radicaux sont tous deux au-dessus ou tous deux en-dessous de l'anneau 1,3-dioxanne.

Dans l'autre isomère, les radicaux **R**¹ et **-O-CH₂-R²** sont dans une configuration *trans*, c.-à-d. que l'un des radicaux est au-dessus, l'autre se trouvant en-dessous de l'anneau 1,3-dioxanne.

Dans ce qui suit, ces stéréoisomères seront désignés comme les isomères *cis* et *trans*. Ces isomères peuvent être facilement séparés et isolés, puisqu'ils ont des propriétés physiques différentes telles que points de fusion et d'ébullition.

Comme vous vous en souvenez, l'un de nos principaux domaines d'activités est celui des

produits chimiques destinés à l'agriculture. Les isomères *cis* de la formule (2) se sont avérés être efficaces en tant qu'herbicides. Les herbicides permettent d'éliminer les mauvaises herbes, c.-à-d. sont des composés qui réduisent la croissance des plantes indésirables. Lesdits isomères *cis* sont efficaces comme herbicides lorsqu'ils sont utilisés avant l'émergence des mauvaises herbes (c.-à-d. en tant qu'herbicides de pré-émergence) ou après l'émergence des mauvaises herbes (c.-à-d. comme herbicides de post-émergence). Les isomères *trans* ne présentent que peu ou aucun effet herbicide.

Les composés de formule (2) peuvent être préparés en

(1) faisant tout d'abord réagir un aldéhyde de formule (3)



avec du **glycérol**, puis

(2) en faisant réagir le produit résultant de l'étape (1) avec un composé de formule



$\mathbf{R^2}$ étant tel que défini ci-dessus (voir la formule (2)) et

\mathbf{Y} signifiant un atome d'halogène.

Les produits résultant de l'étape (1) sont connus de la demande GB-A-1 001 001.

Bien entendu, on pourrait également faire réagir l'aldéhyde de la formule (3) avec le produit provenant de la réaction entre le glycérol et le composé de la formule (4).

Cependant, les produits de formule (2) obtenus par un tel procédé contiennent plus de 50 % d'isomères *trans*.

L'invention fournit une nouvelle catégorie d'herbicides possédant à la fois une activité de pré-émergence et une activité de post-émergence. Ces produits sont particulièrement appropriés pour réduire et éliminer les herbes, en particulier les herbes annuelles en présence de latifoliées, comme le coton, la betterave à sucre, la cacahuète, le soja, le haricot vert, le haricot de Lima ou la tomate.

Pour un herbicide, il sera plus économique d'utiliser des produits à forte teneur en isomère *cis* obtenus par un procédé qui réduit ou supprime la formation de l'isomère *trans*. L'effet herbicide d'un mélange d'isomères *cis* et *trans* est d'autant plus important qu'il est riche en

isomère *cis*. Dans les formes de réalisation particulièrement préférées de l'invention, le composé *cis* est présent en une proportion au moins égale à celle du composé *trans* correspondant. De préférence le rapport *cis:trans* doit être supérieur à 1,5:1, plus particulièrement supérieur à 2:1 ou, mieux encore, au moins égal à 3:1.

Les produits de formule (2) peuvent être combinés avec d'autres herbicides. Le département recherche m'a informé hier que des combinaisons des isomères *cis* de formule (2) avec les herbicides bromoxynile et/ou ioxynile présentent une synergie dans la lutte contre les mauvaises herbes tout en étant bien tolérées par les cultures. Les herbicides bromoxynile et ioxynile sont par ailleurs connus. Je vous ferai parvenir un résumé de ces expériences le plus tôt possible.

La préparation, les propriétés et les activités herbicides de composés selon la présente invention sont illustrées par les exemples suivants. Les températures sont indiquées en °C, les pressions en mm Hg sauf indication contraire.

Exemple 1

5-benzyloxy-2-méthyl-1,3-dioxanne(R¹=méthyl ; R²=phényl selon la formule (2))

A. Préparation du 5-hydroxy-2-méthyl-1,3-dioxanne

Dans un ballon tricol d'une contenance de 500 ml, équipé d'un agitateur, d'un condenseur et d'un piège Dean-Stark (pour l'élimination azéotrope de l'eau), on introduit lentement 44 g d'**acétaldéhyde** dans un mélange sous agitation de 92 g de **glycérol** et de 6 gouttes d'acide sulfurique concentré. On chauffe le mélange de réaction à 100 °C pendant 3 heures, puis on refroidit à la température ambiante et on neutralise au moyen de carbonate de potassium. On lave le mélange avec 100 ml d'éther de pétrole et on distille à 58-60 °C/100 Pa, ce qui donne 68,4 g de **5-hydroxy-2-méthyl-1,3-dioxanne**. Le spectre dans l'infrarouge du produit corrobore la structure prévue.

B. Préparation du 5-benzyloxy-2-méthyl-1,3-dioxanne

A un mélange de 4,8 g de **5-hydroxy-2-méthyl-1,3-dioxanne** et 100 ml de benzène, on ajoute en plusieurs portions 1,6 g d'hydrure de sodium.

On agite ce mélange à température ambiante pendant 9 heures, puis on ajoute en plusieurs portions en l'espace de 15 minutes 5,1 g de **chlorure de benzyle** ($C_6H_5-CH_2-Cl$, c.-à-d. $R^2=$ phényl et $Y=Cl$ selon la formule (4)). On chauffe le mélange obtenu sous agitation à 80 °C pendant 24 heures. On lave le mélange obtenu avec deux portions de 100 ml d'eau et on sèche la couche organique au moyen de sulfate de magnésium. On élimine le solvant sous pression réduite et on obtient 7,5 g d'une huile qui est distillée pour donner 4,1 g de 5-benzyloxy-2-méthyl-1,3-dioxanne, point d'ébullition 111-112 °C/50 Pa. Les spectres IR et RMN confirment la structure indiquée.

Analyse :	Calculé pour $C_{12}H_{16}O_3$:	C 69,21; H 7,69 ;
	Trouvé :	C 68,97; H 7,73.

Exemples 2 à 6

De manière totalement analogue, les composés suivants ont été préparés :

(2) **5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne** ($R^1=$ phényl ; $R^2=$ phényl) :

Point de fusion : 73-75 °C ;

Analyse :	Calculé pour $C_{17}H_{18}O_3$:	C 75,56 ; H 6,67 ;
	Trouvé :	C 75,48 ; H 6,65.

Des études RMN montrent que le produit comprend 80-90 % de *cis*-5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne.

(3) **5-benzyloxy-2-(2-furyle)-1,3-dioxanne** ($R^1=$ 2-furyle ; $R^2=$ phényl) :

Point de fusion : 50-52 °C ;

Analyse :	Calculé pour $C_{15}H_{16}O_4$:	C 69,21 ; H 6,20 ;
	Trouvé	C 69,44 ; H 6,00.

Le spectre RMN du produit indique un mélange d'isomères *cis* et *trans* dans un rapport d'environ 70:30. La séparation des isomères par cristallisation fractionnée dans l'hexane et le benzène permet d'isoler le composé *cis* pur, dont le point de fusion est de 63-64 °C.

(4) **5-benzyloxy-2-chlorométhyl-1,3-dioxanne** ($R^1=$ chlorométhyl ; $R^2=$ phényl)

Point d'ébullition : 100-105 °C/0,025 mm Hg ;

Le spectre RMN confirme la structure indiquée et montre que la teneur en isomère *cis* est de 52 %, le reste étant l'isomère *trans*.

Analyse : Calculé pour C₁₂H₁₅ClO₃ : C 59,38 ; H 6,23 ;
 Trouvé : C 59,56 ; H 6,49.

On répète cette synthèse et on sépare le mélange d'isomères par chromatographie sur colonne. L'isomère *cis* pur est un solide dont le point de fusion est de 38-39 °C alors que l'isomère *trans* est un liquide, n_D²² : 1,5200.

(5) **5-(2-méthylbenzyloxy)-2-chlorométhyl-1,3-dioxanne**

(R¹=chlorométhyl ; R²=2-méthylphényl) :

Le produit est recristallisé deux fois dans du benzène et de l'éther de pétrole et l'on obtient 2,2 g de 5-(2-méthylbenzyloxy)-2-chlorométhyl-1,3-dioxanne dont le point de fusion est de 62-63 °C ; l'analyse par spectroscopie RMN indique un taux d'isomère *cis* de 98 %.

Analyse : Calculé pour C₁₃H₁₇ClO₃ : C 60,82 ; H 6,82 ;
 Trouvé C 60,84 ; H 6,66.

(6) **5-(2-fluorobenzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxanne**

(R¹=méthoxyméthyl ; R²=2-fluorophényl)

Les isomères sont séparés par passage sur une colonne de gel de silice en utilisant des mélanges d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyl comme éluants.

Les premières fractions sont combinées et concentrées pour obtenir 3,0 g de *trans*-5-(2-fluorobenzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxanne dont le point d'ébullition est de 151-152 °C/1,5 mm Hg. Les fractions suivantes sont combinées et concentrées pour donner 5,2 g de *cis*-5-(2-fluorobenzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxanne, dont le point de fusion est de 31-32 °C. Les spectres IR et RMN des deux produits confirment la structure indiquée.

Analyse : Calculé pour C₁₃H₁₇FO₄ : C 62,21 ; H 7,09 ;
 Trouvé (isomère *trans*) : C 62,44 ; H 6,85 ;
 Trouvé (isomère *cis*) C 62,25 ; H 6,85.

Exemple 7

Activité herbicide de pré-émergence et de post-émergence

On a testé l'activité herbicide de pré-émergence et de post-émergence des 5-benzyloxy-1,3-dioxannes substitués en procédant comme suit :

On a planté des haricots de Lima, du maïs, de la laitue, du coton, de la digitale et de l'herbe de basse-cour en rangées adjacentes. On a dissous le produit à tester dans un mélange eau-acétone avant de le pulvériser sur le sol à raison de 4,48 ou 6,72 kg par hectare pour les essais de pré-émergence. Pour les essais de post-émergence, on a pulvérisé sur les plantes le même mélange eau-acétone à raison de 4,48 ou 6,72 kg par hectare du produit à tester, et ce environ deux semaines après qu'on les ait plantées. Deux semaines après le traitement, on a évalué l'efficacité du produit dans les essais de pré-émergence et de post-émergence. Dans les deux types d'essais, des plantes non traitées servent de témoins. Les résultats des essais de pré-émergence sont indiqués dans le tableau I et ceux des essais de post-émergence dans le tableau II. L'absence de résultats dans les tableaux I et II signifie qu'aucune mesure n'a été effectuée.

Pour leur application herbicide les 1,3-dioxannes actifs de la formule **(2)** sont mélangés avec des adjuvants et des véhicules utilisés normalement dans les applications agricoles. Les composés herbicides actifs peuvent être préparés sous forme de granules, de poudres, de concentrés pour émulsions, de solutions ou sous une autre forme connue, en fonction du mode désiré d'application. Les poudres, les concentrés émulsionnables et les granules sont les formes préférées pour les applications herbicides de pré-émergence et de post-émergence. Dans de telles préparations l'ingrédient actif peut être contenu dans une concentration de 0,5 % à 95 % en poids.

TABLEAU I

Activité herbicide de pré-émergence (**destruction en % par taux d'application**) des 1,3-dioxannes substitués de formule **(2)**

Composé de l'exemple	Taux d'application en kg/hectare	Plantes testées						Destruction des plantes en % par taux d'application
		cultures				mauvaises herbes		
		A	B	C	D	E	F	
		1	6,72*	0	0		0	
2	4,48	75	100	0		100		isomère <i>cis</i>
2	4,48	0	0	0		10		isomère <i>trans</i>
3	4,48		35		0	100	90	isomère <i>cis</i>
4	4,48		50		0	100	95	isomère <i>cis</i>
5	4,48*	0	100	0		100		

Les plantes testées sont : A - Haricots de Lima
 B - Maïs
 C - Laitue
 D - Coton
 E - Digitale
 F - Herbe de basse-cour

* Mélange d'isomères tel qu'obtenu dans l'exemple ; le taux correspond à la quantité appliquée de *cis*.

TABLEAU II

Activité herbicide de post-émergence des 1,3-dioxannes substitués de formule (2)

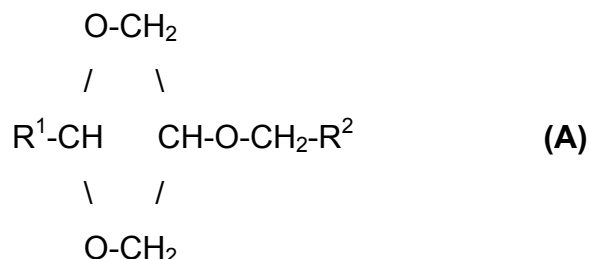
Composé de l'exemple	Taux d'application* en kg/hectare	Plantes testées (destruction en % par taux d'application)			
		cultures		mauvaises herbes	
		Maïs	Coton	Digitaire	Herbe de basse-cour
1	4,48	100	0	100	100
2	4,48	0		20	80
3	4,48	100	0	100	100
4	6,72**		0	60	20
5	6,72	0		80	70

* Le taux d'application est celui du mélange d'isomères produits.

** Le taux d'application correspond à la quantité appliquée de *cis*.

DOCUMENT A

La présente demande concerne des composés nouveaux de formule **(A)** :



dans laquelle

R¹, le substituant en position 2 sur l'anneau, est un groupe alkyle, haloalkyle, alkoxyalkyle, hétéroaryle, ou un groupe aryle éventuellement substitué ;

le groupe de formule **-O-CH₂-R²** est situé à la position 5 ;

le radical **R**² est un radical monovalent aromatique phényle, furyle ou thiényle qui est éventuellement substitué au plus par trois radicaux **X** choisis parmi les groupes, -CN, -CF₃, C₁-C₄-alkyle, C₁-C₄-alkoxy et halogène.

Les composés préférés de la formule **(A)** sont ceux dans lesquels

R¹ est un radical phényle, furyle ou un radical contenant 1 à 4 atomes de carbone, ledit radical étant un alkyle ou un haloalkyle.

R² est de préférence un radical phényle, éventuellement substitué par un radical **X** en position 2 (c.-à-d. en position ortho), en particulier le phényle, le 2-chlorophényle, le 2-fluorophényle ou le 2-méthylphényle.

Les composés de formule **(A)** sont utiles comme conservateurs de compositions aqueuses qui normalement se détériorent sous l'action de bactéries et de champignons. Ils sont efficaces à faible concentration et non toxiques dans les quantités utilisées.

Les composés de formule **(A)** existent sous deux formes stéréoisomères. Dans l'un des isomères, les radicaux **R**¹ et **-O-CH₂-R²** sont dans une configuration *cis*, tandis que dans l'autre, ils sont dans une configuration *trans*. Il n'est pas nécessaire de séparer ou d'isoler

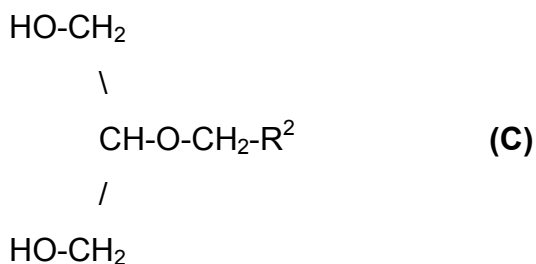
ces isomères, car tous les deux permettent d'atteindre le but recherché.

Il est bien connu que de nombreuses compositions aqueuses ont tendance à se décomposer et à s'abîmer sous l'action de bactéries et de champignons. Des exemples de telles compositions incluent des émulsions telles que les compositions cosmétiques, les peintures-émulsions et les huiles de décolletage ou des produits tels que le kérosène et le fioule qui peuvent contenir de l'eau de condensation.

Les produits selon la présente invention peuvent être obtenus en faisant réagir un aldéhyde de formule **(B)**



avec un composé de formule **(C)**



dans des conditions standard de condensation.

Les composés **(C)** sont obtenus par la réaction de **glycérol** avec un composé de formule **(D)**



où **R²** a la même signification que ci-dessus (cf. formule **(A)**) et **Y** est un atome d'halogène.

L'invention est illustrée par les exemples suivants :

Exemple 1

- (1) **5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne** (R^1 =phényl ; R^2 =phényl dans la formule **(A)**).

Un mélange de 5,0 g de 2-benzyloxy-1,3-propanediol (préparé en faisant réagir du glycérol avec du chlorure de benzyle), 3,3 g de benzaldéhyde et 0,3 g d'acide p-toluène-sulfonique placé dans un ballon tricol équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un condenseur est chauffé dans un bain d'huile jusqu'à l'obtention d'une température de 130 °C. Le mélange de réaction est refroidi à température ambiante et dissous dans de l'éther. La solution obtenue est lavée au carbonate de soude à 10 %, puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, l'éther est éliminé sous pression réduite. La distillation du produit huileux brut permet d'obtenir 3,3 g de 5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne.

Analyse :	Calculé pour $C_{17}H_{18}O_3$:	C 75,56 ; H 6,67 ;
	Trouvé :	C 75,49 ; H 6,64.

Exemples 2 à 5

Dans des conditions analogues, on a préparé les composés suivants :

- (2) **5-benzyloxy-2-(2-furyle)-1,3-dioxanne** (R^1 =2-furyle ; R^2 =phényl) :

Analyse :	
Calculé pour $C_{15}H_{16}O_4$:	C 69,21 ; H 6,20 ;
Trouvé :	C 69,44 ; H 6,00.

- (3) **5-benzyloxy-2-chlorométhyl-1,3-dioxanne** (R^1 =chlorométhyl ; R^2 =phényl) :

Analyse :	
Calculé pour $C_{12}H_{15}ClO_3$:	C 59,38 ; H 6,23 ;
Trouvé :	C 59,56 ; H 6,49.

- (4) **2-chlorométhyl-5-(2-méthylbenzyloxy)-1,3-dioxanne**

(R^1 =chlorométhyl ; R^2 =2-méthyl-phényl) :

Analyse :

Calculé pour C₁₃H₁₇ClO₃ : C 60,82 ; H 6,82 ;

Trouvé : C 60,84 ; H 6,66.

(5) **5-(2-fluorobenzoyloxy)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-dioxanne**

(R¹=méthoxyméthyl ; R²=2-fluoro-phényl) :

Analyse :

Calculé pour C₁₃H₁₇FO₄ : C 62,21 ; H 7,09 ;

Trouvé : C 62,34 ; H 6,85.

Exemple 6

Afin d'illustrer l'efficacité du **5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne** en tant qu'agent de conservation dans une peinture-émulsion standard, des compositions contenant 0,1 % de **5-benzyloxy-2-phényl-1,3-dioxanne** (I) et 0,1 % de méthyl p-hydroxybenzoate (II) ont été comparées avec des peintures (III) ne contenant pas d'agent de conservation. Le méthyl p-hydroxybenzoate est un agent de conservation courant.

La méthode utilisée pour tester les propriétés de conservation des compositions sus-mentionnées est la suivante :

Des échantillons de 50 grammes inoculés avec 0,05 ml d'un bouillon de culture de 24 heures de *Pseudomonas aeruginosa* comprennent un nombre de germes initial d'environ un million par gramme. Les échantillons inoculés sont maintenus à 30 °C et l'on effectue des comptages de germes après 1, 24 et 72 heures d'inoculation.

Les résultats sont présentés dans le tableau qui suit :

Peinture-émulsion n°	Comptage de germes après		
	1 h	24 h	72 h
I	74 x 10 ⁴	< 100	< 100
II*	100 x 10 ⁴	240 x 10 ⁵	520 x 10 ³
III*	380 x 10 ⁴	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵

* Comparaison.