

(19) H U

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

199432 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1986.06.13. (21) 2520/86

(30) Bejelentés elsőbbsége:
744 722 85.06.14. US

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 237/08
C 07 D 237/10

(41) (42) Közzététel napja: 1987.05.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



(72) Feltalálók:
DOW William Clinton, Hayward,
JOHNSON George William, Greenfield,
ARNOLD Wendell Ray, Carmel (US)

(73) Szabadalmaz:
Eli Lilly and Company, Indianapolis,
Indiana (US)

(54) ELJÁRÁS PIRIDAZIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű piridazin-származékok előállítására.

Az (I) általános képletben

R³ klór- vagy brómatom, metilcsoport, cianocsoport vagy jódatom;

R klór-, bróm- vagy jódatom, metil- vagy furan-2-il-metoxi-csoport;

R¹ hidrogénatom, metil-, etil- vagy n-propil-csoport;

CH₂-R⁴

R² -C-R⁵

CH₂X

általános képletű csoport, amelyben

X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

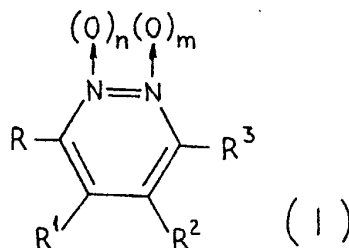
R⁴ hidrogénatom, klór- vagy brómatom, metil- vagy etilcsoport;

R⁵ hidrogénatom, metil-, etil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoport;

vagy R⁴ és R⁵ azzal a csoporttal, amelyhez kapcsolódik, egy 3—7 szénatomos cikloalkil-csoportot alkot; vagy

R² halogénatommal szubsztituált 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport, és

m és n egyike 0 vagy 1, míg a másika 0.



HU 199432 B

A leírás terjedelme: 21 oldal, 6 képlet

A találmány tárgya eljárás piridazin-származékok előállítására, melyek fungicid készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

Közelebbről megjelölve a találmány szerint előállított vegyületek új 4-(halogén-elágazó láncú alkil)-piridazinok, amelyek gombaellenes hatásúak és fungicid készítmények hatóanyagaiként alkalmazhatók a növények védelmére káros patogének ellen. E vegyületek hatásosak Phycomycetes gombák ellen, amelyek a legkárosabb növénypatogének közé tartoznak. Különösen hatásosak a találmány szerinti készítmények Phytophthora infestans ellen, amely a burgonya- és paradicsomvész okozója.

Halogén-elágazó láncú-alkil-heterociklusos vegyületeket eddig még nem vizsgáltak arra nézve, hogy milyen hatásúak a növényvédelemben. Korábbi munkákban, így a 3 883 530. számú USA-beli szabadalmi leírásban, olyan di- és triklór-metil-piridazinokat ismertetnek, amelyek 2–3 klóratomot tartalmaznak a heterociklusos gyűrűn. A 4 263 297. számú USA-beli szabadalmi leírásban pedig olyan 3-triklór-metil-piridazint említene, amely alkoxicsoporthoz tartalmaz a 6-os helyzetben. Mindkét szabadalmi leírásban leírják az említett vegyületek fungicid és baktericid hatását.

Az új piridazin-származékok az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

R³ klór- vagy brómatom, metilcsoport, cianocsoport vagy jódatom;

R klór-, bróm- vagy jódatom, metil- vagy furan-2-il-metoxi-csoport;

R¹ hidrogénatom, metil-, etil- vagy n-propil-csoport;

CH₂-R⁴

R² -C-R⁵

CH₂X

általános képletű csoport, amelyben

X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

R⁴ hidrogénatom, klór vagy brómatom; metil- vagy etilcsoport;

R⁵ hidrogénatom, metil-, etil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoport;

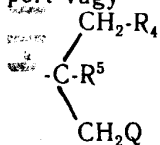
vagy R⁴ és R⁵ azzal a csoporttal, amelyhez kapcsolódik, egy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoportot alkot; vagy

R² halogénatommal szubsztituált 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, és

m és n egyikének az értéke 0 vagy 1, míg a másika 0.

A találmány szerint

a) olyan (I') általános képletű vegyületet, amelyben R² jelentése hidroxicsoporthoz szubsztituált 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy



2

általános képletű csoport, amelyekben Q p-toluol-szulfoniloxi-csoport, hidroxicsoporthoz vagy hidrogénatom, halogénezünk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R¹ hidrogénatom, ezt a csoportot metil-, etil- vagy n-propilcsoporttá alakítjuk egy erős sav vizes oldatában ecetsavval, propionsavval vagy n-vajsavval végzett reakcióval, vagy

c) valamely R vagy R³ halogénatomot eltérő halogénatommal helyettesítünk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben n és/vagy m értéke 0, N-oxidálunk; vagy

e) valamely R vagy R³ halogénatomot furan-2-il-metanollal helyettesítünk.

E vegyületeket a Phycomycetes gombák irtására is alkalmazhatjuk növényeken. A módszer abban áll, hogy a Phycomycetes gombák irtására elegendő (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagot viszünk rá készítmény formájában a megtámadott növényre vagy a talajra, amelyben a növények élnek.

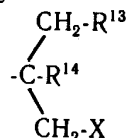
A leírásban a hőmérsékletértékeket Celsius fokokban adjuk meg. A százalékokat, a részeket és hasonlókat tömegegységekben tüntetjük fel, ha másként nem jelöljük.

Az említett szerkezeti képletekben a kémiai megjelölések hagyományos jelentésükkel rendelkeznek.

Jóllehet az (I) általános képletnek megfelelő vegyületek mindegyike rendelkezik fungicid hatással, a vegyületek bizonyos osztályai előnyben részesülnek erre a célra.

Egy ilyen osztályt képviselnek az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyben R¹¹ klóratom vagy furan-2-il-metoxi-csoport, R¹² jelentése

40



R¹³ hidrogénatom, klóratom, metil- vagy etilcsoport,

R¹⁴ hidrogénatom, metil-, etil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoport; míg

R¹, X, m és n jelentése a fentiekben megadott.

A következő megszorítások az (I) általános képletű vegyületek más előnyös osztályait írják le. A következőkben ismertetésre kerülő csoportok kombinálhatók és így további csoportok alakíthatók ki, amelyekbe ugyancsak előnyös vegyületek tartoznak.

Ezek a csoportok a következők: olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

a) R klór- vagy brómatom vagy metilcsoport;

b) R klór- vagy brómatom;

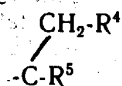
c) R klóratom;

d) R³ klór- vagy brómatom vagy metilcsoport;

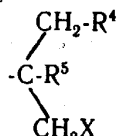
e) R³ klór- vagy brómatom;

f) R³ klóratom;

g) R³ furan-2-il-metoxi-csoport;

h) R¹ hidrogénatom;i) R² jelentése

általános képletű csoport;

j) R² jelentése

általános képletű csoport;

k) X bróm- vagy klóratom;

l) X fluor- vagy jódatom;

m) R⁴ hidrogénatom, klór- vagy brómatom;n) R⁴ hidrogénatom vagy klóratom;o) R⁴ metil- vagy etilcsoport;p) R⁴ hidrogénatom;q) R⁵ hidrogénatom vagy metilcsoport;r) R⁵ hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport;s) R⁵ klór-metil- vagy diklór-metil-csoportt) R⁵ metilcsoport;u) R⁵ hidrogénatom vagy etilcsoport;

v) m és n értéke 0.

A kulcsfontosságú közbenső vegyület az (I) általános képletű vegyületek előállítására az a piridazin, amely az R és R³ csoportokat tartalmazza. A 3,6-diklór-piridazin egy kereskedelmi termék. Más halogénezett közbenső vegyületeket a diklórvegyületek előállításával analóg módon állíthatunk elő. Így például a dibrom-piridazint a legkényelmesebben úgy állítjuk elő, hogy 3,6-dioxo-piridazint foszfor-oxibromiddal reagáltatunk. Más halogénezett piridazinokat hasonló módon állítunk elő.

Olyan közbenső vegyületeket, amelyek egy halogént tartalmaznak a 3-as helyzetben és egy másikat a 6-os helyzetben, úgy állíthatunk elő, hogy a bróm- vagy klóratomot valamely halogénező reagens, kényelmesen lítium-halogenid, segítségével kicserélünk.

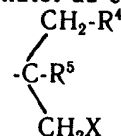
Olyan közbenső termékeket, amelyek egy metilcsoportot tartalmaznak, például úgy állítunk elő, hogy levulinsavat hidrazinnal reagáltatunk, így 3-metil-6-oxo-piridazint állítunk elő, amelyet halogénezhetünk például foszfor-oxikloriddal és így 3-metil-6-halogén közbenső vegyületet kapunk.

Olyan közbenső vegyületeket, amelyek metilcsoportot tartalmaznak mind a 3-as, mind a 6-os helyzetben, a legkényelmesebben 2,5-dimetil-furánból állítunk elő, amelyet metanollal reagáltatunk bróm jelenlétében. A keletkező vegyület a 2,5-dimetil-2,5-dimetoxi-vegyület. Ezt a vegyületet hidrazinnal reagáltatjuk és így a kívánt 3,6-dimetil-vegyületet kapjuk közbenső terméként.

Olyan közbenső piridazinokat, amelyek cianocsoportot tartalmaznak kényelmesen a

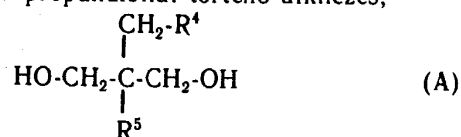
megfelelő karbonsavakból állítunk elő úgy, hogy a savat amiddá alakítjuk és az amidot dehidratáljuk a kívánt cianocsoport kialakítása érdekében.

Az R² csoportot olyan módszerekkel vizsgáljuk rá a 3,6-diszubsztituált piridazinra, amelyeket alkilezésként írunk le. Az alkilezési folyamatot az előnyös



általános képletű csoporttal írjuk le. Az R² csoportok alkilezéssel való bevitelét a következőkben leírjuk.

Az előnyös első lépés az (A) általános képletű propándiollal történő alkilezés,



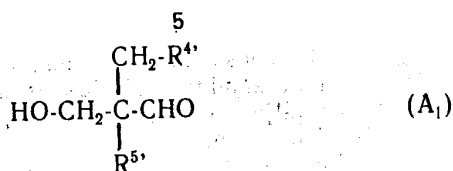
e képletben R⁴ és R⁵ szubsztituensek az R⁴ és R⁵ csoportok nem halogénezett formáit képviselik. Így például abban az esetben, ha az R⁵ csoport klór-metil-csoport a termékben, akkor az R⁵ csoport metilcsoport az (A) általános képletben.

Az (A) általános képletű kiindulási vegyületet használjuk a piridazin alkilezésére olyan típusú alkilezésnél, amelyet Minisci és munkatársai írtak le számos irodalmi helyen, például a Synthesis, 1, 1-24 (1973) szakirodalomban. Általában a reakció ezüstion és perszulfátion (S₂O₈²⁻) jelenlétében valamely vizes savban, előnyösen kénsavban vagy trifluor-ecetsavban játszódik le. Az eljárást mérsékelt hőmérsékleten, így körülbelül környezeti hőmérséklettől körülbelül 100°C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre. Az alkilezés gazdaságilag hasznos hozamokat eredményez néhány perctől néhány óráig terjedő mérsékelt időtartam alatt. Ajánlatos jelentős felesleget használni a propándiol alkilező szerből, valamint a perszulfátból. Jó hatás elérése érdekében az ezüstiont néhány tized móltól terjedő mennyiségben alkalmazzuk egy mól előállítandó termékre vonatkoztatva. Előnyösen viszonylag nagy mennyiségű ezüstiont használunk, amelyet azután visszanyerünk.

Az alkilezés körülményei között egy hidroximetil-csoportot eltávolítunk a propándioltól formaldehid alakjában és olyan terméket állítunk elő, amelyben a piridazin 4-es helyzetét a (B) általános képletű csoport foglalja el



Más változat szerint az alkilezést (A₁) általános képletű hidroxipropánaldehiddel végezzük,



Az aldehid használatának az az előnye, hogy az alkilezést ezüstion jelenléte nélkül végezhetjük. Más tekintetben az aldehiddel való alkilezést ugyanolyan körülmények között végezzük, mint a propándiollal történő alkilezést és ugyanazt a (B) általános képletű csoportot kapjuk a piridazin 4-es helyzetében.

A (B) általános képletű csoport hidroxicsoporthat halogénnel helyettesítjük, és így a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek X csoportját kapjuk. Abban az esetben, ha az X-nek klóratomnak kell lennie, akkor előnyös szerként tionil-kloridot használunk piridin jelenlétében vízmentes körülmények között. A reakciót körülbelül 50–100°C hőmérséklet-tartományban játszhatjuk le, és így elfogadható hozamokkal kapjuk a klórozott terméket néhány óra alatt. Az 1. példán mutatjuk be a folyamatot.

Más alkalmas úton úgy kapjuk az X halogénatomot, hogy észterezzük a (B) csoportot tartalmazó vegyületet valamely savval. A különösen megfelelő sav erre a célra a p-toluol-szulfonsav. A vegyületnek például p-toluol-szulfonil-kloriddal való reakciója valamely savmegkötő szer jelenlétében a kívánt észtert adja. Ez a vegyület azután halogénezhető egyszerű halogenidekkel, így lítium-bromiddal, kálium-jodiddal, lítium-kloriddal és hasonlókkal, így olyan vegyületet kapunk, amelyben X a megfelelő halogénatom.

Jól ismert dolog, hogy kevés a megfelelő fluorozó szer a fluorvegyületek nagy mértékű stabilitása miatt. Egy olyan vegyület, amely használható a (B) képletű csoport hidroxicsoporthat fluoratómmal való kicserélésére, a dietil-amino-kéntrifluorid. A reakciót bázikus körülmények között vitelezzük ki erős szerves bázis, így trietil-amin, jelenlétében. Használható erős bázis a piridin és hasonló aminok. A reakciót nagyon stabilis oldószerben, így halogénezett alkánban vitelezzük ki. Diklór-metán, kloroform és hasonló alkalmasak erre a célra. A reakciót célszerűen vízmentes körülmények között alacsony hőmérsékleten, így körülbelül –25°C-tól 25°C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban játszhatjuk le.

Abban az esetben, ha R⁴ és R⁵ halogénatomokat tartalmaz, akkor a halogénezést hagyományos módon végezzük. Előnyösen a legtöbb esetben az ilyen halogénezéseket az X halogénatom bevitele után végezzük kivéve, ha az összes halogén a csoportban azonos.

Az R⁴ és R⁵ csoportok halogénezését szabad gyökök jelenlétében vitelezzük ki, szokásosan aktiválható energia, így erős fény

és előnyös gyökképző (iniciátor) jelenlétében. Alkalmas halogénező szerek ilyen körülmények közötti használatra például a szulfuril-klorid, az N-jód-szukcinimid, az N-bróm-szukcinimid, az N-klór-szukcinimid és hasonló. A szerves peroxidok az előnyös iniciátorok, ezek közül különösen előnyös a benzil-peroxid. Más iniciátorok például az azobis-izobutiro-nitril, a terc-butil-hidroperoxid és hasonló, amelyek szintén használhatók. Az iniciátorok közül csupán katalitikus mennyiségek szükségesek. A reakciót nagyon közömbös oldószerben vitelezzük ki. Alkalmas oldószer a halogénezett alkánok, így a széntetraklorid. Ezeket a reakciókat mérsékelt hőmérsékleten játszhatjuk le, előnyösen ezek a hőmérsékletek szobahőmérséklettől körülbelül 100°C-ig terjednek és a reakciókat a leghatásosabban folyamatos üzemű reaktorokban vitelezzük ki, amelyekben a reakcióelegy vékony film formájában folyik és erős fény hatásának van kitéve, amely az aktivációs energiát szolgáltatja.

Abban az esetben, ha valamely propándiol vagy propánaldehid közbenső termék használatát el kívánjuk kerülni, akkor a piridazin közbenső terméket olyan alkánsavval alkilezzük, amely megfelel az R² csoportnak a halogénatomok nélkül. Így például, ha R²-nek 1-klór-metil-1-metil-etil-csoportnak kell lennie, akkor az alkánsav pivalinsav lehet. Az alkilezést Minisci körülmények között, lényegében a propán-diollal való fent leírt módon végezzük. Abban az esetben, ha ilyen kiindulási vegyületet használunk, akkor az X csoportot halogénezéssel szabad gyökös körülmények között kell bevinni, ahogy fent leírtuk, miként más klóratomokat az R³ és R⁴ csoportokba.

Abban az esetben, ha az R² csoport olyan, amelyben R⁴ és R⁵ cikloalkilcsoportot alkot, akkor ezt a legegyszerűbben valamely 1,1-di(hidroxi-metil)-cikloalkil-közbenső vegyületből kiindulva kapjuk. Az alkilezést Minisci körülmények között végezzük, ahogy ezt leírtuk az 1-hidroxi-metil-cikloalkil-csoport előállítására. A hidroxi-metil-csoport ezután halogénezük, ahogy ezt részletesen tárgyaltuk.

A halogén-alkil-csoportok előállítása kényelmesen valamely cikloalkán-közbenső vegyülettel kezdődik. Az alkilezést Minisci körülmények között végezzük olyan vegyület előállítására, amely egy 2-hidroxi-cikloalkil-szubsztituens tartalmaz a 4-es helyzetben. A hidroxicsoporthat hasonló módon helyettesítjük halogénatommal, ahogy más halogénezéseket végzünk.

Abban az esetben, ha a termék egy 5-alkil-szubsztituens tartalmaz, akkor ezt a szubsztituens előnyösen későbbi lépésként visszük be a megfelelő alkánsavval való alkilezéssel Minisci körülmények között, ahogy leírtuk. Így például, ha 5-metil-csoport kívánatos, akkor a vegyületet ecetsavval alkilezzük, ha pedig propilcsoportot akarunk

bevenni, akkor az alkilezést vajsavval végezzük.

Abban az esetben, ha olyan terméket akarunk előállítani, amelyben R jelentése furan-2-il-metoxi-csoport, akkor a 6-klórátomot egyszerű reakcióban helyettesítjük furan-2-il-metanollal való reakció útján. A reakciót savmegkötő szer, így erős szervesetlen vagy szerves bázis jelenlétében vitelezzük ki. Erős bázisok, így alkálifém-hidridek és hidroxidok, alkil-lítium-vegyületek és dialkil-amidok, így butil-lítium és diizopropil-amid, különösen előnyösek. A reakciót vízmentes körülmények között olyan oldószerben játszhatjuk le, amely közömbös az erős bázisra nézve. Amidok, így dimetil-formamid és dimetil-acetamid különösen használható.

A piridazin N-oxidjait könnyen előállíthatjuk szokásos úton a piridazin egyszerű oxidálásával. Az oxidálást rendszerint a szintézis utolsó lépésében végezzük. A szokásos oxidáló szerek ilyen eljárásokhoz a szerves peroxisavak, így a peroxi-benzoésav és a klór-peroxi-benzoésav. Az oxidációt a környezeti hőmérséklethez közeli hőmérsékleten, például a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén, halogénezett alkán oldószerben, így diklór-metánban és hasonlóknak.

Általában ajánlatos, hogy viszonylag olcsóbb reagenseket feleslegben alkalmazzuk a fenti reakciólépésben annak biztosítása végett, hogy a költségesebb vagy nehezebben beszerezhető reagenseket teljesen felhasználjuk. Ahogy a későbbiekben bemutatásra kerülő példák mutatják, a felesleg körülbelül 10%-tól körülbelül 100%-ig terjed, de néhány száz százalékos is lehet, ha az eljárás gazdaságossága ezt jogossá teszi.

A következő előállítási példák részletesen is bemutatják az (I) általános képletű vegyületek szintézisét.

1. előállításmód

3,6-diklór-4-(1-hidroxi-metil-1-metil-etil)-piridazin

Egy 5 literes edénybe beviszünk 341 g 2,2-dimetil-1,3-propándiolt, 500 ml vizet, 223 g 3,6-diklór-piridazint, 100 ml kénsavat 900 ml vízben oldva és 51 g ezüst-nitrátot. Az elegyhez ezután cseppenként hozzáadunk 600 g ammónium-persulfátot 1 liter vízben oldva az edény körül elhelyezett szigetelő köpeny alkalmazása mellett. A hozzáadást körülbelül 20 perc alatt végezzük el és a hőmérséklet 33°C-ról 86°C-ra emelkedik. Abban az esetben, ha a hozzáadást befejeztük, a szigetelő köpenyt eltávolítjuk és az edényt vízfürdőbe tesszük azért, hogy lehűtsük. Abban az esetben, ha a hőmérséklet 40°C-ot ér el, akkor 1200 ml diklór-metánt adunk az elegyhez és az egészet még tíz percig keverjük, majd polipropilén szűrőpárnán átszűrjük. A szilárd anyagot 500 ml diklór-metánnal mossuk és az egyesített szűrlet rétegeit elkülönítjük. A vizes réteget 1 liter diklór-metánnal extraháljuk és az egyesített szer-

ves rétegeket 1 liter vízzel extraháljuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és így 385 g gumi-szerű anyagot kapunk. A szilárd anyag legnagyobb részét elkülönítjük és 1200 ml toluolban oldjuk 85°C-on. Az oldatot 0°C-ra hűtjük, szűrjük és a szilárd anyagot toluollal mossuk, majd vákuumban szárítjuk, így 152 g kívánt közbenő terméket kapunk, amely 97%-os tisztaságú mágneses magrezonancias vizsgálat szerint. Op. 133—136°C.

1A. előállításmód

3,6-diklór-4-(1-hidroxi-metil-1-metil-etil)-piridazin

10 ml vizet és 0,33 ml kénsavat 80°C-ra melegítünk és hozzáadunk 0,75 g 3,6-diklór-piridazint és 2,55 g 3-hidroxi-2,2-dimetil-propánaldehydet. Ezután 5,7 g ammónium-persulfát 15 ml vízzel készített oldatát adjuk az elegyhez cseppenként 10 perc leforgása alatt. Az elegy hőmérséklete 100°C-ra emelkedik a hozzáadás során. Az elegyet egy óra hosszat keverjük, utána 0,51 g aldehidet és 1,1 g ammónium-persulfátot adunk az elegyhez, majd az egészet még egy óra hosszat 90°C-on keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük és 30—30 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, 30 ml vízzel mossuk, amelyet 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal való mosás követ, utána pedig nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és így 1,38 g olajat kapunk. Az olajat 100 g szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást pedig 1 liter 3:7 arányú etil-acetát/hexán-eleggyel és utána 2:3 arányú etil-acetát/hexán-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban betöményítjük, így 0,43 g kívánt terméket kapunk nyers formában, amely 80%-os tisztaságú mágneses magrezonancias analízis alapján. A spektrum, amelyet CDCl₃-ban 90 MHz-es készüléken kaptunk, a következő jellemzőket mutatja: δ 7,59 (s, 1H); 4,02 (széles s, 3H); 1,46 (s, 6H).

2. előállításmód

3,6-diklór-4-(1-hidroxi-metil-1-metil-etil)-piridazin

Egy 500 ml-es edénybe beviszünk 22,2 g 2,2-dimetil-1,3-propándiolt, 100 ml vizet, 14,9 g 3,6-diklór-piridazint és 9,2 ml trifluor-ecetsavat. Az elegyet 37°C-ra melegítjük és hozzáadunk 17,0 g ezüst-nitrátot. Ezt követően az elegyhez hozzáadunk 39,9 g ammónium-persulfátot 75 ml vízben oldva 8 perc alatt. A hőmérséklet emelkedik mielőtt a hozzáadást megkezdjük és végül elér 80°C-ot. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékletre hűtjük és 100 ml diklór-metánt adunk hozzá, majd 5 percig keverjük és szűrjük. A szilárd anyagot 50 ml diklór-metánnal mossuk, amelyet hozzáadunk a szűrlethez. A szűrlet

rétegeit szétválasztjuk és a vizes réteget 100 ml diklór-metánnal mossuk. A szerves rétegeket egyesítjük és kétszer mossuk 100—100 ml vízzel. A szerves réteget ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A ragadós maradékot 50 ml toluolban oldjuk 95°C-on és szűrjük, amíg még meleg. Az oldatot 0°C-ra hűtjük és szűrjük. A kapott szilárd anyagot hideg toluollal mossuk és vákuumban szárítjuk, így 13,0 g kívánt közbenső terméket kapunk. A szűrletet vákuumban betöményítjük és szilikagélen kromatografáljuk 40%-os hexános etil-acetáttal, így 3,6 g további termékhez jutunk.

Az ezüstsókat, amelyeket az első szűrési lépésben kaptunk, metanollal mossuk és vákuumban szárítjuk, így 10,6 g ezüstsóhoz jutunk. Az első szűrletből kapott vizes réteget ammónium-kloriddal kezeljük és a keletkező csapadékot szűrővel elkülönítjük és szárítjuk, így további 2,3 g ezüstsót kapunk.

1. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-piridazin

140 g fenti közbenső terméket feliszapolunk 660 ml száraz toluolban és 61 ml száraz piridint adunk a szuszpenzióhoz. Az elegyhez ezután 7 perc alatt hozzáadunk 55,5 ml tionil-kloridot. A hőmérséklet 55°C-ra emelkedik. Ezután kondenzátort teszünk az edényre, az elegyet melegítjük és 75°C-on tartjuk 10 óra hosszat. Ezután az elegyet 6 óra alatt keverés közben lehűlni hagyjuk. Az elegyhez ezt követően további 6,1 ml piridint és 5,5 ml tionil-kloridot adunk, majd az egészet ismét 75°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten keverjük 14 óra hosszat. Az elegyet ezután lehűtjük és hozzáadunk 300 ml 1 normál hidrogén-klorid-oldatot, majd az egészet 45°C-ra melegítjük és addig keverjük, ameddig az elegy a környezeti hőmérsékletre lehűl. A szerves réteget elkülönítjük, előbb 300—300 ml vízzel kétszer és 300 ml telített konyhasóoldattal egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban sűrű olajjá bepároljuk. Az olaj kikristályosodik állás közben hűtés hatására. A kristályos anyagot szárítjuk melegítés nélkül a toluol eltávolítása végett, utána pedig átkristályosítjuk oly módon, hogy hozzáadunk 300 ml forró izopropanolt és az oldatot környezeti hőmérsékletre hűtjük egy óra alatt, közben pedig kaparjuk az edény falát. Az elegyet szűrjük és a szűrőpogácsát kétszer mossuk 50—50 ml izopropanollal és utána vákuumban szárítjuk, így 108,6 g kívánt terméket kapunk, amely 66,5—68,5°C-on olvad. Az izopropanol további betöményítése és a maradék kikristályosítása további 13,4 g terméket eredményez. Az egyesített terméket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával megcélzott megbízható standardhoz viszonyítva, az eluálást 3:2 arányú metanol/víz-eleggyel végezzük Zorbax ODS oszlopon,

a kimutatást 254 nm-nél végeztük ultraibolyán. A vizsgálatok szerint a kapott anyag 100%-os tisztaságú.

Analízis

5 Számított: C 40,11; H 3,79; N 11,43%
Talált: C 39,88; H 3,52; N 11,43%

2. példa

10 3,6-diklór-4-(1-bróm-metil-1-metil-etil)-piridazin

22,1 g 1. előállításmód szerint kapott terméket feloldunk 65 ml piridinben és 15 perc alatt az oldatot hozzáadjuk 21 g p-toluol-szulfonil-klorid 10 ml piridinnel készített szuszpenziójához. A hőmérséklet először 18°C-ra esik és utána 30°C-ra emelkedik. Az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 16 óra hosszat és utána 100 ml diklór-metánt adunk hozzá, majd az egészet 0°C-ra hűtjük. A lehűtött elegyhez hozzáadunk 70 ml tömény hidrogén-klorid-oldatot és közben a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes réteget 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, előbb 100—100 ml vízzel kétszer, majd 100 ml telített, vizes konyhasó-oldattal egyszer mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk, így 34,9 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagból 5 g mennyiséget elkülönítünk és a maradékot forró izopropanolból átkristályosítjuk, így 26,3 g fehér színű anyaghoz jutunk, amely 3,6-diklór-4-(1-p-toluol-szulfoniloxi-metil-1-metil-etil)-piridazin.
Op. 110—113°C.

37,5 g fenti közbenső terméket, amelyet egymás utáni reakcióból kaptunk, elegyítünk 13,9 g lítium-bromiddal 100 ml száraz dimetil-szulfidban nitrogéngáz légkörben és az elegyet 110°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékletre hűtjük és cseppenként hozzáadunk 100 ml vizet. A víz felének a hozzáadása után a kívánt termék 10 mg mennyiségét adjuk az elegyhez oltókristályként. Az összes víz hozzáadása után az elegyet addig keverjük, ameddig a hőmérséklet 25°C-ra csökken, majd a keverést még 15 percig folytatjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrőpogácsát háromszor mossuk 50—50 ml vízzel, majd vákuumban szárítjuk, így 27,7 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot átkristályosítjuk oly módon, hogy forró izopropanolt adunk az oldathoz és utána 0°C-ra lehűtjük. Az elegyet szűrjük és a szilárd anyagot hideg izopropanollal mossuk, így 25,9 g száraz terméket kapunk.
Op. 86,5—88,5°C.
Analízis
Számított: C 33,84; H 3,19; N 9,86; Cl 24,97;
Br 28,14%
Talált: C 33,89; H 3,10; N 9,80; Cl 25,43;
Br 29,12%

3. példa

3,6-diklór-4-(1-fluor-metil-1-metil-etil)-piridazin

15 g 1. előállításmód szerinti terméket feloldunk 450 ml diklór-metánban és az oldathoz hozzáadunk 13,8 g trietil-amint, majd az oldatot 5°C-ra hűtjük nitrogéngáz légkörben. Az oldathoz ezután hozzáadunk 16,5 g dietil-amin-kéntrifluoridot kis adagokban. Ekkor gyenge hőfejlődés jelentkezik, de a hőmérséklet nem emelkedik 10°C fölé. Az elegyet ezután 5°C-on keverjük 3,5 óra hosszát és lassú ütemben hozzáadjuk 400 ml hideg vízhez. Ezt követően nátrium-hidrogén-karbonátot adunk az elegyhez mindaddig, ameddig a vizes réteg semleges nem lesz. A szerves réteget elkülönítjük, 200 ml 1 normál hidrogén-klorid-oldattal és 100 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban olajjára betöményítjük. Az olajat 50 ml diklór-metánban oldjuk és az oldatot 50 ml szilikagélén átszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, így pépes szilárd anyagot kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiával tisztítunk, az eluálást 9:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot ismét kromatografáljuk az előző módon és így körülbelül 70 mg kívánt terméket kapunk.

Op. 36—38°C.

A terméket mágneses magrezonanciás analízissel azonosítjuk CDCl_3 -ban 60 mHz-es készüléken, amely a következő jellemzőket mutatja:

δ 1,53 (d, 6H, $J=2\text{Hz}$, gem- CH_3); 4,65 (d, 2H, $J=47\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{F}$); 7,43 (s, 1H, aromás).

3. előállításmód

3,6-diklór-4-(1-etil-1-hidroxi-metil-propil)-piridazin

20 g 3,6-diklór-piridazint, 2,3 g ezüst-nitrátot és 44,4 g 2,2-dietil-1,3-propándiolt feliszapolunk 280 ml vízben és 19,7 g kénsavat adunk a szuszpenzióhoz. Az elegyhez egyidejűleg hozzáadunk 61,3 g ammónium-perszulfátot 200 ml vízben és 20 ml ezüst-nitrátot 40 ml vízben 20 perc leforgása alatt 55°C-on. Az elegyet hőfejlődés mellett 70°C-ra melegítjük és a hozzáadás befejezése után környezeti hőmérsékletre hűtjük. A vizes réteget ezután dekantáljuk és a visszamaradó szilárd anyagot kétszer feliszapoljuk 800—800 ml dietil-éterben. A keletkező oldatot együtt rázzuk a vizes réteggel, majd a rétegeket ismét szétválasztjuk. A vizes réteget ezután 9-es pH-ra lúgosítjuk ammónium-hidroxid-oldattal és újra extraháljuk 500 ml dietil-éterrel. Az étert vákuumban lepároljuk és így 46 g barna színű olajat kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítunk, az eluálást pedig 6:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük

és vákuumban bepároljuk, majd dietil-éter/hexán-elegyből a maradékot átkristályosítjuk. Ily módon 0,54 g kívánt terméket kapunk.

5 Op. 85—87°C.

4. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-etil-propil)-piridazin

10 1,3 g 3. előállításmód szerinti terméket, a fenti kromatografálásnál keletkező nem tiszta frakciókat, egyesítés után betöményítjük és összekeverjük egyenlő mennyiségű melléktermékkel, a 4-klór-6,6-dietil-piridazino [3,4-b]furánnal. Az elegyhez hozzáadunk 1,9 g tionil-kloridot és 1,2 g piridint 40 ml toluolban, majd az egészet 73°C-on keverjük 18 óra hosszát. Ezután további 1,2-g piridint és 1,9 g tionil-kloridot adunk az elegyhez és az egészet még 2,5 óra hosszát keverjük 73°C-on. Az elegyet ezt követően vákuumban bepároljuk félszilárd anyaggá, amelyet feloldunk 150 ml dietil-éterben és 70 ml 1 normál hidrogén-klorid-oldatban. A szerves réteget elkülönítjük, telített konyhasó-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Ily módon 1,2 g olajat kapunk, amelyet kromatografálunk 100 ml szilikagélén, az eluálást pedig 6:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, a nem tiszta terméket újra kromatografáljuk 50 ml szilikagélén és az eluálást 9:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük, így 270 mg kívánt terméket kapunk.

Op. 45—47°C.

Analízis

Számított: C 44,89; H 4,90; N 10,47%

Talált: C 44,86; H 4,69; N 10,48%

4. előállításmód

3,6-diklór-4-(1-hidroxi-metil-1-metil-butil)-piridazin

20 g 3,6-diklór-piridazint 44,4 g 2-metil-2-propil-1,3-propándiollal alkilezünk a 3. előállításmód szerint. Ebben az esetben a kromatografálásnál 3:1 arányú heptán/etil-acetát-elegyet használunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és dietil-éter/heptán elegyből átkristályosítjuk az egyesített frakciók bepárlása után keletkező maradékot. Ily módon 0,43 g közbenső terméket kapunk.

Op. 99—100°C.

5. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-butil)-piridazint

60 Az egymást követő reakciókból a 4. előállításmód szerint kapott termék 1 g mennyiségét feloldjuk 25 ml toluolban, amely 0,95 g piridint tartalmaz. Az oldathoz hozzáadunk 1,43 g tionil-kloridot 10 ml toluolban oldva 10 perc leforgása alatt cseppenként környezeti hőmérsékleten. Az elegyet ezután 75°C-on keverjük 20 óra hosszát, majd lehűtjük

és vákuumban bepároljuk. A pépes maradékot 150 ml dietil-éterben oldjuk és 70 ml vizet adunk hozzá, majd a szerves réteget elkülönítjük. Ezt a réteget 50 ml vízzel és 50 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 1,2 g olajat kapunk. Az olajat 50 ml szilikagél felett kromatografáljuk, az eluálást 9:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 0,42 g kívánt terméket kapunk.
Op. 68—69°C.

Analízis

Számított: C 44,89; H 4,90; N 10,47%
Talált: C 45,10; H 4,66; N 10,45%

5. előállításmód

3,6-diklór-4-izopropil-piridazin

50 g 3,6-diklór-piridazint feliszapolunk 500 ml vízben 28,5 g ezüst-nitráttal és 66,5 g izovajsavval együtt 50°C-on. Ezután 500 ml vizet és 98,6 g kénsavat adunk a szuszpenzióhoz, majd az elegyet 60°C-ra melegítjük. Ezután az elegyhez hozzáadunk 228 g ammónium-perszulfátot 500 ml vízben oldva. Az elegyet 75°C-ra melegítjük a perszulfát lassú hozzáadása közben és a hozzáadás befejezése után az egészet 10°C-ra hűtjük, majd jeget adunk hozzá. Az elegy pH-ját 9—10 értékre állítjuk be ammónium-hidroxid-oldattal, majd az elegyet háromszor extraháljuk 400—400 ml dietil-éterrel. A szerves rétegeket egyesítjük és kétszer mossuk 400—400 ml 0,5 normál nátrium-hidroxid-oldattal. A szerves réteget ezután telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük, így 52 g szennyezett terméket kapunk. A terméket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával kromatografáljuk, az eluálást 5:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük, így 25 g termékhez jutunk, amely olaj.

6. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-etil)-piridazin

5 g 5. előállításmód szerint kapott terméket 3,5 g szulfuril-kloriddal és 25 mg benzil-peroxiddal egyesítünk 25 ml szén-tetrakloridban környezeti hőmérsékleten nitrogén-gáz légkörben és 250 wattos infravörös fényt helyezünk szorosan a lombikhoz. Az elegyet keverés közben 3,5 óra hosszat besugározzuk, ezalatt az idő alatt az elegy 62°C-ra melegszik a lámpa hatására. Az elegyet vákuumban bepároljuk olajjára, amelyet kromatográfián tisztítunk nagy teljesítményű preparatív készüléken. Az eluálást 9:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk, így 0,70 g kívánt terméket kapunk.

Analízis

Számított: C 37,28; H 3,13; N 12,42%
Talált: C 37,07; H 3,04; N 12,15%

8

6. előállításmód

3,6-diklór-4-terc-butil-piridazin

375 g 3,6-diklór-piridazint feliszapolunk 578 g pivalinsavval együtt 367 g kénsav és 1500 ml víz elegyében, majd az elegyet 40°C-ra melegítjük. Ezután 48,2 g ezüst-nitrátot adunk az elegyhez és az egészet 62°C-ra melegítjük. Az elegyhez ezután hozzáadunk 1 kg ammónium-perszulfátot 2 liter vízben oldva 1 óra alatt. A reakció exoterm, az elegy hőmérsékletét legfeljebb 80°C-ig engedjük emelkedni. A hozzáadás befejezése után az elegyet 15 percig keverjük és utána 15°C-ra hűtjük jeges-vizes fürdőben. Az elegyet még tovább hűtjük jég hozzáadásával és a pH-t 9-re állítjuk be ammónium-hidroxiddal, majd erőteljesen keverjük 1 óra hosszat és közben az edény falára rakódó gumyszerű anyagot lekaparjuk. A reakcióelegyet ezután szűrjük, a szilárd anyagot 2 liter vízzel mossuk és a szűrőpogácsát szárítjuk. A szilárd anyagot ezután feliszapoljuk 5 liter dietil-éterben és az iszapot kiszűrjük. A szűrletet háromszor mossuk 500—500 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal, a mosófolyadékokat egyesítjük és 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Ezt az étert egyesítjük és az első éteres szűrlettel és 500 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és szénnel kezeljük visszafolyatási hőmérsékleten. Az elegyet ezután lehűtjük és diatomaföldön átszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk, és így 449 g kívánt közbenső vegyületet kapunk.

7. példa

3,6-diklór-4-[1,1-bisz(klór-metil)-2-klór-etil]-piridazin

5,5 g 1. példa szerinti terméket egyesítünk 9,3 g szulfuril-kloriddal és 10 mg benzil-peroxiddal 15 ml szén-tetrakloridban, majd az elegyet besugározzuk infravörös lámpával a 6. példában leírt módon. A besugárzás közben az elegyet körülbelül 40°C-on tartjuk 96 óra hosszat és további szulfuril-kloridot adunk időről időre az elegyhez mindaddig, ameddig a teljes mennyiség 37,2 g nem lesz. Az elegyet 96 óra elteltével vákuumban bepároljuk, és így 6,3 g olajat kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítunk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük a hasonló frakciókkal, más menetben kapott frakciókkal és az elegyet ismét tisztítjuk kromatográfián. Az eluálást 10:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük és így 0,23 g kívánt terméket kapunk.

Op. 111—112°C.

Analízis

Számított: C 31,15; H 2,29; N 9,08; Cl 57,47%
Talált: C 31,00; H 2,22; N 9,35; Cl 57,67%

8. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-2-klór-1-metil-etil)-piridazin

2 g 6. előállításmód szerint kapott ter-

méket elegyítünk 2,6 g szulfuril-kloriddal és 50 mg benzoil-peroxiddal 2,5 ml szén-tetrakloridban és az elegyet keverjük, közben pedig besugározzuk 2 óra hosszat 250 wattos infravörös lámpával. Ezután további 0,66 g szulfuril-kloridot adunk az elegyhez és a reakciót még 2 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk és így 2,3 g olajat kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítunk, az eluálást 9:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Körülbelül 0,9 g szennyezett terméket összegyűjtünk és ismét kromatografáljuk ezt a mennyiséget 19:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel felhasználásával. Körülbelül 0,6 g szennyezett terméket kapunk, amelyet 0,67 g szulfuril-kloriddal és benzoil-peroxiddal kezelünk és besugárzunk, ahogy előzőleg. Az elegyet lámpa alatt tartjuk 60°C-on 20 percig és utána éjszakán át hűtőszekrényben tároljuk. Az elegyet ezután bepároljuk vákuumban, így szintelen olajat kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítunk, az eluálást diklór-metánnal végezzük és így 100 mg kívánt termékhez jutunk.

Op. 92—94°C.

Analízis

Számított: C 35,07; H 2,94; N 10,22%

Talált: C 35,34; H 3,00; N 10,48%

9. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-2,2-diklór-1-metil-etil)-piridazin

5 g 6. példa szerinti terméket 99 g szulfuril-kloriddal és 25 mg benzoil-peroxiddal egyesítünk 125 ml szén-tetrakloridban és az elegyet besugározzuk infravörös lámpával, ahogy az előző példákban leírtuk. A besugárzást 20 órán át végezzük, utána további 99 g szulfuril-kloridot adunk hozzá és a besugárzást tovább folytatjuk 7 óra hosszat. A reakcióelegy hőmérsékletét 58—61°C tartományban tartjuk a folyamat alatt. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és vákuumban szárazra pároljuk, a keletkező olajat pedig nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítjuk, az eluálást 10:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük, így 1,76 g kívánt terméket kapunk.

Op. 82—85°C.

Analízis

Számított: C 31,15; H 2,29; N 9,08; Cl 57,47%

Talált: C 31,23; H 2,26; N 9,28; Cl 57,73%

10. példa

3,6-diklór-4-(1-jód-metil-1-metil-etil)-piridazin

10,3 g 6. előállításmód szerinti terméket elegyítünk 11,25 g N-jód-szukcinimiddal és 100 mg benzoil-peroxiddal 500 ml szén-tetrakloridban. Az elegyet besugározzuk 250 wattos infravörös lámpával körülbelül 15 cm-re a Pyrex-lombiktól. Az elegyet gyenge visszafolytatás közben körülbelül 1,25 óra hosszat keverjük és utána 10 csepp szulfuril-kloridot adunk hozzá.

Az elegyhez 2,25 óra múlva hozzáadunk még 20 csepp szulfuril-kloridot és a visszafolytatás közbeni melegítést folytatjuk. Ezt követően 4,5 óra múlva egy második hasonló típusú lámpát helyezünk el szintén 15 cm-re a lombiktól. Ezután 7,25 óra múlva további 5 g N-szukcinimidet adunk az elegyhez és a reakciót folytatjuk további 25 óra hosszat és ha az elegy lehűlt szűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük és így 20,9 g olajat kapunk maradékként. Az olajat 200 g szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást hexán/dietil-éter-eleggyel végezzük. Az oldószerek kezdeti aránya 50:1, amely 6:1-re változik és a végső arány 1:1. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük, a maradékot pedig dietil-éter/heptán-elegyből kikristályosítjuk, így 0,65 g termékhez jutunk, amelynek az olvadáspontja 104—106°C. Az anyalúgot ismét kromatografáljuk és körülbelül 1 g kristályos terméket kapunk, amelyet egyesítünk az előző termékkel és az egészet átkristályosítjuk, így 1,1 g halványsárga színű tűkristályokat kapunk.

Op. 106—108°C.

Analízis

Számított: C 29,03; H 2,74; N 8,46%

Talált: C 29,26; H 2,80; N 8,25%

11. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-5-metil-piridazin

10 g 1. példa szerinti terméket feliszapolunk 120 ml vízben és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 10 g ecetsavat, 6,1 g kénsavat és 3,6 g ezüst-nitrátot, majd az elegyet 60°C-ra melegítjük. Az elegyhez hozzáadjuk 28,6 g ammónium-perszulfát 50 ml vízzel készített oldatát. A reakció exoterm és a reakcióhőmérséklet eléri a 84°C-ot az első kis mennyiségű perszulfát adagolásakor. Az elegyet ezután 60°C-ra hűtjük és a perszulfát további részét 20 perc alatt adjuk a reakcióelegyhez, miközben a hőmérsékletet 60—65°C-on tartjuk. A hozzáadás befejezése után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, közben környezeti hőmérsékletre hűtjük, majd hirtelen 10°C alá hűtjük, a pH-t pedig 7—7-ra állítjuk ammónium-hidroxid-oldattal. Az elegyet ezután állni hagyjuk és az átlátszó vizes felülúszó réteget leöntjük. A visszamaradó anyagot kétszer feliszapoljuk 200—200 ml dietil-éterrel. Az éteres rétegeket egyesítjük a vizes réteggel és rázzuk, majd a rétegeket szétválasztjuk. A vizes réteget további 200 ml dietil-éterrel extraháljuk, utána valamennyi szerves réteget egyesítjük és 100 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó olajat pedig mágneses magrezonanciás úton megcselezük. Ez azt tanúsítja, hogy főleg kiindulási anyag az olaj.

Az olajat összekeverjük 10 g ecetsavval, 3,6 g ezüst-nitráttal és 6,1 g kénsavval 70 ml

vízben, majd az elegyhez hozzáadunk 28,6 g ammónium-perszulfátot 60 ml vízben oldva lassú ütemben, ahogy fent említettük. A hozzáadás befejezése után az elegyet 40°C-ra hűtjük és utána az előbbi mennyiségű ecetsavat, ezüst-nitrátot és ammónium-perszulfátot adunk hozzá. Az elegyet további 1 óra hosszat keverjük és az 1. lépésben leírt módon feldolgozzuk, így körülbelül 6 g olajat kapunk. Az olajat elkülönítjük és nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás úton tisztítjuk, az eluálást 5:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és ezek maradékát kromatografáljuk, az eluálást ezúttal 9:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon 0,53 g kívánt terméket kapunk.

Op. 56—58°C.

Analízis

Számított: C 42,62; H 4,37; N 11,05%

Talált: C 42,93; H 4,51; N 10,93%

12. példa

3-klór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-6-(furan-2-il-metoxi)-piridazin

0,66 g 50%-os ásványolajos nátrium-hidridet hexánnal mosunk és hozzáadunk 40 ml vízmentes dimetil-formamidot, majd a szuszpenziót 10°C-ra lehűtjük. A szuszpenzióhoz ezután hozzáadunk 1,47 g furan-2-il-metanolt, az elegyet melegítjük és környezeti hőmérsékleten keverjük 1,5 óra hosszat. Ezt követően 3,0 g 1. példa szerinti terméket adunk az elegyhez 5 perc alatt 5 ml vízmentes dimetil-formamidban oldva. Az elegy az exoterm reakció miatt 45°C-ra melegszik, amelyet még tovább melegítünk 60°C-ra és ezen a hőmérsékleten keverünk 1,5 órán át. Az elegyet ezután lehűtjük és környezeti hőmérsékleten keverjük 16 óra hosszat, utána pedig vákuumban bepároljuk sötét olajjá. Az olajat feliszapoljuk 300 ml vízben és a vizes elegyet 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves réteget elkülönítjük, 50 ml telített konyhasó-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és így 2,8 g olajat kapunk, amelyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával, az eluálást diklór-metánnal végezzük és így 1,15 g nem tiszta terméket kapunk. A terméket újból kromatografáljuk és az eluálást 5:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük, így 300 mg kívánt termékhez jutunk.

Analízis

Számított: C 51,85; H 4,69; N 9,30%

Talált: C 51,63; H 4,56; N 9,31%

13. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-piridazin-N²-oxid

14. példa

3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-piridazin-N¹-oxid

6 g 1. példa szerinti vegyületet feliszapolunk 50 ml diklór-metánban és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 8 g 3-klór-perbenzoesavat. Az elegyet visszafolyatás közben keverjük 8 óra hosszat és utána vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot a lehető legkisebb mennyiségű szén-tetraklorid/etil-acetát-elegyben felvesszük és 300 ml szilikagélre öntjük. Az oszlop eluálását 2:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük és így körülbelül 6 g anyagot kapunk, amely a két oxid szennyezett elegye. Az elegyet nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával szétválasztjuk, az eluálást 5:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon körülbelül 0,4 g 13. példa szerinti vegyületet kapunk.

Op. 90—92°C.

Analízis

Számított: C 37,60; H 3,55; N 10,96%

Talált: C 37,88; H 3,65; N 11,21%

A kromatografálással elkülönítünk körülbelül 0,4 g 14. példa szerinti vegyületet is. Op. 106—107°C.

25. Analízis

Számított: C 37,60; H 3,55; N 10,96%

Talált: C 37,72; H 3,33; N 10,70%

7. előállításmód

30. 3,6-dibrom-piridazin

22,8 g 3,6-dioxo-piridazint (maleinsav-hidrazidot) 115 g foszfor-oxibromiddal és 150 ml benzollal elegyítünk és az elegyet 3 óra hosszat keverjük 70—80°C-on. Ezután az elegyet lehűtjük és 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd jégre öntjük és kissé meg-lúgosítjuk ammónium-hidroxiddal. A szerves réteget elkülönítjük, vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk, utána pedig vákuumban betöményítjük. A fehér színű maradékot ciklohexánból átkristályosítjuk, így 6,4 g kívánt közbenső terméket kapunk.

Op. 116—117°C.

45. Analízis

Számított: C 20,28; H 0,85; N 11,78%

Talált: C 20,44; H 0,86; N 11,81%

15. példa

3,6-dibrom-4-(1-bróm-metil-1-metil-etil)-piridazin

3 g 3,6-dibrom-piridazint, 1 g ezüst-nitrátot, 3,2 g 2,2-dimetil-1,3-propándiolt, 7 ml vizet és 1,9 g tömény kénsavat együtt keverünk 30°C-on és közben hozzácsöpögtetünk 5,8 g ammónium-perszulfátot 15 ml vízben oldva. A hőmérséklet 60°C-ra emelkedik. Az elegyet ezután lehűtjük és 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves réteget 10 ml vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a keletkező szilárd anyagot szilikagélén kromatografáljuk, az eluálást 3:1 arányú hexán/etil-acetát-eleggyel végezzük egy nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás készülékben. A terméket tartalmazó frak-

ciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk, a terméket pedig benzol/hexán-elegyből átkristályosítjuk, így 1,4 g 3,6-dibróm-4-(1-hidroximetil-1-metil-etil)-piridazint kapunk.
Op. 140—141°C.

Az egymás utáni reakciókban kapott közbenső termék 9,3 grammját 20 ml piridinnel és 8,6 g p-toluol-szulfonil-kloriddal együtt keverjük környezeti hőmérsékleten éjszakán át. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, dietil-étert adunk hozzá és a keletkező csapadékot összegyűjtjük. A szilárd anyagot etil-acetátban oldjuk és az oldatot 0,5 normál hidrogén-klorid-oldattal mossuk, amelyet vízes nátrium-hidrogén-karbonáttal való mosás követ. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkező szilárd anyagot etil-acetát/hexán-elegyből átkristályosítjuk és így 10 g 3,6-dibróm-4-(1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oximetil-etil)-piridazint kapunk.
Op. 119—121°C.

4,6 g fenti közbenső termékhez hozzáadunk 10 ml dimetil-szulfoxidot és 1,7 g lítium-bromidot. Az elegyet 110°C-on keverjük 2,5 óra hosszat, utána lehűtjük és jeges vízbe öntjük. A keletkező fehér színű gumiszerű anyagot dietil-éterben oldjuk, az oldatot vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk és olajat kapunk. Az olajat nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítjuk szilikagélén, az eluálást 4:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük, így körülbelül 600 mg terméket kapunk.
Op. 125—126°C.

Analízis

Számított: C 25,77; H 2,43; N 7,51 %
Talált: C 26,02; H 2,30; N 7,53 %

16. példa

3-bróm-6-klór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)piridazin

4 g 3,6-dibróm-4-(1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oximetil-etil)-piridazint 8 ml dimetil-szulfoxidtal és 1,5 g lítium-kloriddal elegyítünk és az elegyet 2 óra hosszat keverjük 90—100°C-on. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük és a keletkező szilárd fehér színű anyagot összegyűjtjük, majd dietil-éterben oldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánból átkristályosítjuk és így 2,1 g kívánt terméket kapunk.
Op. 79—81°C.

A termék mágneses magrezonancia spektruma CDCl_3 -ban 60 MHz készüléken a következő jellemzőket mutatja:
 δ 1,65, s, 6H; 4,10, s, 2H; 7,45, s, 1H.

8. előállítás mód

3,6-dimetil-piridazin

50 g 2,5-dimetil-furánt 156 g vízmentes nátrium-karbonáttal és 1,050 ml metanollal elegyítünk és az elegyet hirtelen —15°C-ra hűtjük. Az elegyhez 45 perc alatt hozzáadunk 83,1 g brómot és közben a hőmérsékletet ál-

landó értéken tartjuk. Ezután az elegyet keverjük, miközben annak a hőmérséklete szobahőmérsékletig emelkedik és a folyadékrészt egy 4 literes elválasztó tölcserbe dekantáljuk, amely 2 liter telített konyhasó-oldatot tartalmaz. A folyadékot kétszer extraháljuk 800—800 ml diklór-metánnal, a szerves részeket egyesítjük és 100 ml friss telített konyhasó-oldattal mossuk. A szerves részt ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük és így olajos maradékot kapunk. Ezt a maradékot vákuumban desztilláljuk 45—48°C-on 8—11 Hgmm nyomáson és így 49 g 2,5-dimetil-oxi-2,5-dimetil-furánt kapunk.

54 g fenti közbenső terméket 68 ml 1%-os vízes ecetsavval elegyítünk és utána 18,5 ml 85%-os hidrazin-hidráttal adunk hozzá 25 perc alatt. Az elegy hőmérséklete 65°C-ra növekszik az adagolás alatt. Az elegy hőmérsékletét 78°C-ra növeljük és éjszakán át keverjük az elegyet ezen a hőmérsékleten, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így barna színű olajat kapunk, amelyet desztillálunk. A termék a desztilláló edényben marad és nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítjuk. Az eluálást etil-acetáttal végezzük és így 16,3 g 3,6-dimetil-piridazint kapunk.

17. példa

4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-3,6-dimetil-piridazin

23,9 g 2,2-dimetil-1,3-propándiol, 88 ml vizet, 11,3 g 3,6-dimetil-piridazint, 3,6 g ezüst-nitrátot és 12,3 g tömény kénsavat elegyítünk környezeti hőmérsékleten és az elegyhez hozzáadunk 41,8 g ammónium-perszulfátot 68 ml vízben oldva. A hozzáadást cseppenként 15 perc alatt végezzük. A reakcióhőmérséklet 75°C-ra emelkedik és az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 30 percig. A reakcióelegyet ezután lényegében a fenti példákban leírt módon feldolgozzuk és így 1,2 g 4-(1-hidroximetil-1-metil-etil)-3,6-dimetil-piridazint kapunk.

A fenti reakciók során kapott közbenső vegyület 2,2 grammját 3,5 g p-toluol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk 40 ml száraz piridinben és az elegyet lényegében a 15. példában megadott módon dolgozzuk fel. Ily módon 2,6 g 3,6-dimetil-1-[1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oximetil-etil]-piridazint kapunk.
Op. 121—122°C.

1 g fenti közbenső terméket feloldunk 10 ml dimetil-szulfoxidban és 0,5 g lítium-kloridot adunk az oldathoz. Az elegyet ezután 110°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszat, utána körülbelül 40°C-ra hűtjük és 300 ml vízbe öntjük. Az elegyet nátrium-kloriddal kisózzuk és kétszer extraháljuk 150—150 ml dietil-éterrel. A szerves anyagokat vákuumban bepároljuk és a keletkező olajat 10 ml vízben feliszapoljuk, majd 200 ml meleg heptánnal extraháljuk. A szerves réteget fázis-elválasztó papíron átszűr-

jük és vákuumban bepároljuk, így 0,35 g olajat kapunk, amely állás közben kikristályosodik. A kapott terméket etil-acetátban oldjuk és az oldatot szilikagélre visszük és ismét bepároljuk, így 0,21 g kívánt terméket kapunk. Op. 57—59°C.

Analízis

Számított: C 60,45; H 7,61; N 14,10%

Talált: C 60,74; H 7,40; N 14,02%

18. példa

4-(1-bróm-metil-1-metil-etil)-3,6-dimetil-piridazin

1,0 g 3,6-dimetil-4-(1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oxi-metil-etil)-piridazint feloldunk 10 ml dimetil-szulfidban nitrogéngáz légkörben és az oldathoz hozzáadunk 0,52 g lítium-bromidot. Az elegyet 110°C-on tartjuk 2,5 óra hosszat és utána 300 ml vízbe öntjük, amelyet ezután telített nátrium-klorid-oldattal mosunk. Az oldatot kétszer extraháljuk 150—150 ml dietil-éterrel, az egyesített szerves rétegeket telített konyhasó-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szerves oldatot ezután vákuumban bepároljuk és maradékként szennyezett terméket kapunk. Ezt a terméket átkristályosítjuk dietil-éter/heptán-elegyből és így 0,43 g kívánt termékhez jutunk.

Op. 45—46°C.

Analízis

Számított: C 49,40; H 6,22; N 11,52%

Talált: C 49,66; H 5,96; N 11,61%

19. példa

3,6-diklór-4-(klór-metil)-dimetil-szilil-piridazin

20 g 3,6-diklór-piridazint elegyítünk 50 ml acetonitrillel, amelyen nitrogéngázt buboréktattunk át, 29,2 g (klór-metil)-dimetil-szilánnak és 39,2 g diterc-butil-peroxid-dal. Az elegyet nitrogéngáz alatt tartjuk és éjszakán át megvilágítjuk 275 wattos infravörös lámpával. A végső hőmérséklet 44°C. A lámpát ezután közelebb visszük és ekkor a hőmérséklet 54°C-ra emelkedik és közben a besugárzást 5 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot 100 ml forró szén-tetrakloridban oldjuk és az oldatot szűrjük. A szűrletet ezután kromatografáljuk nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával, az eluálást 7:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és így 231 g kívánt terméket kapunk olaj alakjában. A tömegspektroszkópiás elemzés szerint a kívánt molekulaioncsúsz 254 és a várt ioncsúsz 205, amely a klór-metil-csoport vesztéséből adódik az elemzésnél.

9. előállításmód

3-klór-6-ciano-piridazin

90 g 6-oxo-3-piridazin-karbonsavat feliszapolunk 270 ml foszfor-oxikloriddal és 1 ml dimetil-formamiddal nitrogéngáz légkörben és az elegyet visszafolyatás közben kever-

jük 1,5 óra hosszat. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot 3 liter 28%-os vizes ammónium-hidroxid-oldatba öntjük. A vizes elegyet ezután 22 literes edénybe öntjük és háromszor extraháljuk 4-literes adag etil-acetáttal. Az első extrakció után a pH-t 7-re állítjuk hidrogén-klorid-oldattal. A kivonatokat egyesítjük és vákuumban bepároljuk, így 27,7 g 3-klór-6-piridazin-karboxamidot kapunk.

Ezt a közbelső terméket feliszapoljuk 300 ml foszfor-oxikloriddal nitrogéngáz légkörben és az elegyet 80—90°C-on tartjuk 2,5 óra hosszat. Az elegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot lassan hozzáadjuk 800 ml meleg vízhez. A vizes elegyet kétszer extraháljuk 800—800 ml etil-acetáttal és utána háromszor extraháljuk 800—800 ml dietil-éterrel. Az összes szerves fázist egyesítjük és telített konyhasó-oldattal mossuk. A mosott szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük és 600 ml szilikagélre öntjük, az eluálást dietil-éterrel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk, így 13 g kívánt közbelső terméket kapunk.

20. példa

3-klór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-6-ciano-piridazin

21. példa

3-klór-4-[1,1-bisz(klór-metil)-etil]-6-ciano-piridazin

5 g 3-klór-6-ciano-piridazint 8 g pivalinsavval, 1,2 g ezüst-nitráttal, 5,26 g tömény kénsavval és 20 ml vízzel elegyítünk, majd az elegyet 60°C-ra melegítjük. Ezután 14,3 g ammónium-perszulfátot feloldunk 28 ml vízben és az oldatot hozzáadjuk az első elegyhez 15 perc alatt, miközben a hőmérsékletet 60—75°C-on tartjuk. Az elegyet 80°C-on melegítjük 20 percig, utána 15°C-ra hűtjük és a pH-ját 9-re állítjuk ammónium-hidroxiddal. A vizes réteget elkülönítjük és a visszamaradó szilárd anyagot háromszor mossuk 200—200 ml dietil-éterrel. Az étert hozzáadjuk a vizes réteghez és a szerves kivonatot elkülönítjük. A vizes réteget ismét extraháljuk dietil-éterrel, az összes szerves anyagot egyesítjük és kétszer mossuk 100—100 ml 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal. A szerves réteget ezután telített konyhasó-oldattal mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk és nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítjuk, az eluálást 6:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. Ily módon 2,7 g 3-klór-4-terc-butil-6-ciano-piridazint kapunk. Op. 118—119°C.

Ezt a közbelső terméket hozzáadjuk 10 ml szén-tetrakloridhoz és 1,9 g szulfuril-kloridhoz nitrogéngáz légkörben környezeti hőmérsékleten. Az elegyet besugározzuk 275 wat-

tos napfénylámpával körülbelül 15 percig. Az elegy hőmérséklete 55°C-ra emelkedik. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával tisztítjuk, az eluálást pedig 10:1 arányú heptán/etil-acetát eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk, így 0,87 g terméket kapunk.

Op. 75–76°C.

Analízis

Számított: C 46,98; H 3,94; N 18,26%

Talált: C 47,07; H 3,80; N 18,00%

A terméket tartalmazó frakciók előtti frakciókat összegyűjtjük és bepároljuk, így 100 mg 21. példa szerinti termékhez jutunk.

Op. 66–68°C.

22. példa

3,6-diklór-4-(2-klór-ciklohexil)-piridazin 17,9 g 3,6-diklór-piridazint elegyítünk 120 ml ciklohexénnel, 4,1 g ezüst-nitráttal, 11 ml tömény kénsavval és 60 ml acetonnal 120 ml vízben 50°C-on. Az elegyhez azután hozzáadunk 41,1 g ammónium-per-szulfátot 60 ml vízben 5 perc alatt. Az elegyet még 2 óra hosszat keverjük és utána 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, majd szűrjük. A szűrletet háromszor extraháljuk 300–300 ml diklór-metánnal és az egyesített szerves anyagokat 50 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal és 50 ml vízzel mossuk. A szerves rétegeket ezután átszűrjük fázis-szétválasztó papíron és vákuumban betöményítjük, így 31,7 g vörösbarna színű szilárd anyagot kapunk. A maradékot kikristályosítjuk etil-acetátból és így módon 11,5 g 3,6-diklór-4-(2-hidroxi-ciklohexil)-piridazint kapunk.

Op. 141–143°C. Egy másik kezeléskor 6,6 g termékhez jutunk, amelyet szintén összegyűjtünk.

Op. 139–140°C.

5 g első közbenső terméket hozzáadunk 5 ml piridinhez, 50 ml toluolhoz és 4,5 ml tionil-kloridhoz, majd az elegyet 2 óra hosszat keverjük 80°C-on. Ezután az elegyet lehűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk és háromszor extraháljuk 150–150 ml dietil-éterrel. Az egyesített szerves anyagokat 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves réteget magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A keletkező olajat 15 g szilikagélen átszűrjük 100 ml dietil-éterrel és kikristályosítjuk. Így módon összesen 1,8 g terméket kapunk a két kristályosításnál.

Op. 93–95°C.

Analízis

Számított: C 45,23; H 4,18; N 10,55%

Talált: C 44,99; H 3,93; N 10,62%

10. előállításmód

3-klór-6-metil-piridazin

245 g levulinsavat hozzáadunk 3 liter etanolhoz és az elegyhez hozzákeverünk 69 g

vízmentes hidrazint. Az elegyet 3 óra hosszat keverjük visszafolyatás közben és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot feliszapoljuk 400 ml etil-acetáttal és a szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, így 259 g 3-metil-4,5-dihidro-6-oxo-piridazint kapunk. A fenti közbenső vegyületet hozzáadjuk 2,5 liter ecetsavhoz és az elegyet keverés közben 100°C-ra melegítjük és közben a hőmérsékletet 100–114°C-on tartjuk, ugyanakkor hozzáadunk 338 g brómot 30 perc alatt. Az elegyet a hozzáadás után keverjük és 1 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük, majd lehűtjük és vákuumban bepároljuk, utána pedig a maradékhoz 1,5 liter vizet adunk. Az elegyet szűrjük és a szűrletet hirtelen lehűtjük, majd ismét szűrjük és így összesen 202 g 3-metil-6-oxo-piridazint kapunk.

A fenti közbenső vegyületet lassan hozzáadjuk 1280 ml foszfor-oxikloridhoz, az elegyet lassan felmelegítjük visszafolyatási hőmérsékletre és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszat. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és olajos maradékot kapunk, amelyhez vizet adunk keverés közben. Az elegy pH-ját 6-ra állítjuk be és a vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatot telített konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A vizes réteg pH-ját 6-ra állítjuk és kétszer extraháljuk 1500–1500 ml diklór-metánnal. A kivonatokat egyesítjük, telített konyhasó-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így összesen 1,5 g 3-klór-6-metil-piridazint kapunk.

23. példa

3-klór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-6-metil-piridazin

10 g 3-klór-6-metil-piridazint elegyítünk 17,8 g 2,2-dimetil-1,3-propándiolal, 6,6 g ezüst-nitráttal, 9,2 g tömény kénsavval és 120 ml vízzel, majd az elegyet 29°C-ra melegítjük. Az elegyhez ezután hozzácepegtetünk 31,1 g 90 ml vízben oldott ammónium-per-szulfátot. Az elegy hőmérséklete 65°C a 15 perces hozzáadás végén. Az elegyet körülbelül ezen a hőmérsékleten keverjük még 20 percig, utána környezeti hőmérsékletre hűtjük és diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot átkristályosítjuk 80 ml toluolból és utána 100 ml diklór-metánból. Így módon összesen 3,9 g 3-klór-4-(1-hidroxi-metil-1-metil-etil)-6-metil-piridazint kapunk.

Op. 151–153°C.

1,5 g fenti közbenső terméket 2,2 g p-toluol-szulfonil-kloriddal reagáltatunk nitrogén-gáz légkörben környezeti hőmérsékleten piridinben, ahogy fent leírtuk, így 1,6 g 3-klór-4-(1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oxi-metil-etil)-6-metil-piridazint kapunk.

1 g fenti közbenső terméket feloldunk 10 ml dimetil-szulfidban és 0,24 g lítium-kloriddal reagáltatjuk az oldatot 110°C-on, majd feldolgozzuk a fenti példákban megadott mó-

don. Ily módon 0,42 g kívánt terméket kapunk.

Op. 41—42°C.

Analízis

Számított: C 49,33; H 5,62; N 12,78%

Talált: C 49,55; H 5,79; N 12,56%

24. példa

4-(1-bróm-metil-1-metil-etil)-3-klór-6-metil-piridazin

0,6 g 3-klór-4-(1-metil-1-p-toluol-szulfonil-oxi-metil-etil)-6-metil-piridazint feloldunk 10 ml dimetil-szulfidban és 0,3 g lítium-bromiddal reagáltatunk 110°C-on, ahogy leírtuk a fenti példákban. Ily módon 200 mg kívánt terméket kapunk világossárga olaj alakjában, amelynek azonosságát tömegspektroszkópiával igazoljuk. A molekuláris ionsúly 262-nek adódott, az ionsúly 169 volt, amely a bróm-metil-csoportnak a molekulából való távozásának a következménye.

25. példa

3,6-diklór-4-(2,2-diklór-1-metil-ciklopropil)-piridazin

3,5 g 3,6-diklór-piridazint feliszapolunk 4,0 g 2,2-diklór-1-metil-ciklopropán-karbonsavval, 15 ml vízzel, 3,4 g tömény kénsavval együtt 20 ml vízben. A szuszpenzióhoz hozzáadunk 4,0 g ezüst-nitrátot és az elegyet 65°C-ra melegítjük gyors keverés közben. Ezután az elegyhez hozzáadunk 11,9 g ammónium-perszulfátot 20 ml vízben 20 perc leforgása alatt és közben a hőmérsékletet 70—76°C-on tartjuk. Az elegyet 15 percig keverjük a hozzáadás után és 10°C-ra hűtjük, a pH-t pedig 8,0-ra állítjuk be ammónium-hidroxid-oldattal, a vizes réteget pedig ezután dekantáljuk. A visszamaradó szilárd anyagot kétszer mossuk 100—100 ml dietil-éterrel és az étert felhasználjuk a vizes réteg extrahálására. A szerves réteget 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, majd szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 3:1 arányú heptán/etil-acetát-eleggyel végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd bepároljuk és a maradékot heptánból átkristályosítjuk, így 0,52 g kívánt terméket kapunk.

Op. 78—79°C.

Analízis

Számított: C 35,33; H 2,22; N 10,30%

Talált: C 35,16; H 2,21; N 10,24%

Az (I) általános képletű vegyületek különösen értékesek fungicid készítmények hatóanyagaiként. Ezek a készítmények irtják a Phycomyces gombákat, amelyek jól ismert növénykártevők, ide számítva a burgonyavész is. A következő növénybetegségeket a Phycomyces gombák, amelyeket az alábbiakban felsorolunk, okozzák.

burgonyák — *Synchytrium endobioticum*
kukoricalevél barnafoltossága — *Physoderma zeaemaydis*

lucerna koronarak — *Physoderma alfa-alfae*

borsó gyökérrozsda — *Aphanomyces euteiches*

5 különböző növények gyökér, törzs rozsdája, lágyfekély, szárrozsda — *Pythium arnhenomanes*, *P. aphanidermatum*, *P. ultimum*, *P. debarianum*, *P. splendens*, *P. scleroteichum*

10 cirokpenész — *Periconia circinata*
gyökérfekély — *Pythium damping-off*
burgonya- és paradicsomvész — *Phytophthora infestans*

15 körte- és alma-gyümölcsrozsda — *Phytophthora cactorum*
citrom barba levélfoltossága — *Phytophthora citrophthora*

paradicsom-gyökérrozsda — *Phytophthora cryptogea*

20 borsrozsda — *Phytophthora capsici*
kókuszdió bimbórozsda — *Phytophthora palmivora*

dohány szár rákja — *Phytophthora parasitica* var. *nicotinae*

25 dohány-kékpenész — *Peronospora tabacina*
kelvirág-gyökérrozsda — *Phytophthora megasperma*

avokádó-gyökérrozsda — *Phytophthora cinnamomi*

30 fehérpenész — *Albugo candida*, *A. occidentalis*, *A. ipomeaepanduraneae*, *A. minor*, *A. tragopogonis*
fű-lisztharmat — *Sclerospora graminicola*

35 szőlő-lisztharmat — *Plasmopara viticola*
hagyma-lisztharmat — *Peronospora destructor*

tök-lisztharmat — *Pseudoperonospora cubensis*

40 saláta-lisztharmat — *Bremia lactuce*

E készítményeket úgy alkalmazzuk, hogy rávisszük a növényekre annak érdekében, hogy védjük a gombák ellen vagy rávisszük a talajra, amelyben a növények élnek. A készítmények egyaránt hatékonyak akár a gombafertőzés előtt vagy után alkalmazzuk azokat. Az előzőekben leírt vizsgálatok mutatják, hogy az időköz a kezelés és a fertőzés között 7—9 nap, vagy ennél hosszabb idő is lehet a körülményektől függően.

A hatóanyagot hatásosak a Phycomyces gombák ellen. Ezek megtámadják a növények leveleit és gyökereit egyaránt. Ennek megfelelően a növényeket megtámadó gombakártevőktől függően a készítményeket hatásosan alkalmazhatjuk mind a levelekre, mint pedig a talajra, amelyben a növények élnek. A készítményekkel sikeresen kezelhetjük a növénymagokat is vetés előtt vagy be is vonhatjuk azokat a készítményekkel és utána vetjük el. Ezenkívül e készítményeket rávihetjük közvetlenül a növény körül lévő kis felületre is és így biztosítjuk, hogy a hatóanyag bensőleg érintkezzék a talajjal, amelyben a növény gyökerezik.

Más változat esetén, ha a készítményeket a talajon alkalmazzuk, nagyon előnyös, ha a készítményt nagy mennyiségű vízzel belemossuk a talajba és így biztosítjuk, hogy a gyökerek érintkezzenek a hatóanyaggal, amely ily módon közvetlenül a gyökerek köré jut.

Abban az esetben, ha a növényvédő szert a levélzetre visszük rá, akkor szokásosan a hatóanyagadagot a diszperzió koncentrációjával adjuk meg, amelyet éppen alkalmazunk. Ennek az a magyarázata, hogy a leveleken megmaradt diszperzió mennyisége állandó és elsődlegesen a levélzet felületétől függ. Ily módon az alkalmazott hatóanyagmennyiséget egyszerűen változtathatjuk azzal, hogy változtatjuk a diszperzióban lévő hatóanyag koncentrációját. A találmány szerinti készítmények hatóanyagainak a koncentrációja spray-diszperziókban körülbelül 1 ppm és 1000 ppm között van a hatóanyag sajátosságától, a fertőzőség komolyságától vagy a növénytermesztők által ismert más tényezőktől, így az időjárástól, függően. A hatóanyagkoncentráció előnyösen körülbelül 5 ppm és 1000 ppm között van, a legelőnyösebb koncentrációtartomány pedig 10 ppm-től 500 ppm-ig terjed.

Abban az esetben, ha a készítményeket a talajon alkalmazzuk, akkor gyakran az a legmegfelelőbb, ha az adagolt mennyiséget hatóanyag/területegységként adjuk meg. E készítményeket olyan mennyiségben alkalmazzuk a talajra, hogy a hatóanyagmennyiség körülbelül 0,112–11,2 kg hektáronként, előnyösen pedig körülbelül 0,56 kg-tól 5,6 kg-ig terjed hektáronként. A fent említett tényezők mellett a talaj típusa, nedvességtartalma és szervesanyag-tartalma is jelentősen befolyásolja az adagolandó mennyiséget.

Magától értetődik természetesen, hogy szabadföldi növénytermesztés esetén nagyobb hatóanyagmennyiségre van szükség, mint melegházi alkalmazásnál. A készítmények egyaránt használhatók mindkét termesztés esetén, de a szabadföldi termesztésnél a hatóanyag-tartomány felső részében megadott mennyiségeket alkalmazzuk, míg a melegházi művelésnél az alsó határhoz közelebb eső hatóanyagmennyiséget használjuk. Az előzőekben leírt vizsgálati példák iránymutatók lehetnek az alkalmazandó mennyiségek megállapításánál. A korábbi időkben szokásos volt a fungicidek és más növényvédő szerek szóróporokként való használata. Az ilyen alkalmazást manapság nem nagyon választjuk, mivel ez nem kielégítő. A porkészítményeket azonban jól használhatjuk és ezek a készítmények a hatóanyagot körülbelül 0,5–5% mennyiségben tartalmazhatják.

A növényvédő szereket a termesztési időszakban szokásosan többször alkalmazzuk. Ugyanezt a gyakorlatot követhetjük az (I) általános képletű hatóanyagokból készített készítmények esetén is. Az alkalmazások kö-

zötti időszakaszok hossza függ az időjárástól, a fertőzés mértékétől és a növény fejlődési állapotától. Általában a kezelési időközök néhány naptól néhány hétig terjedhetnek. Előnyösen az időközök 5–15 nap tartományban vannak.

Az előnyös koncentrációk és a hatóanyagok adagolási mennyiségei fel vannak tüntetve az alkalmazási utasításban, de az előző vizsgálatok is utalnak arra a mennyiségre, amely gátolja a *Phycomyces* károsító hatását akár oly módon is, hogy csupán részben akadályozza a *Phycomyces* gombák szaporodását. A *Phycomyces*-gátló mennyiség olyan hatóanyagmennyiséget jelöl, amely csökkenti a *Phycomyces*-gombák károsító hatását. A károsító hatás csökkentése kifejezés azt jelenti, hogy a hatóanyag oly mértékben gyengíti a patogén-gombát, hogy csökken a szaporodási képessége és az életképessége. Ennek külső megjelenése az, hogy a betegség jelei visszaszorulnak és a gazdanövényvel szembeni károsító hatás lecsökken.

Az agrárkémikusok és a felhasználható gazdák nagy mennyiségű segédanyagot használnak arra, hogy javítsák a készítmények szétterülését és megtapadását a levélzeten. Ilyen adalékanyagok rendszerint kereskedelmi forgalomban vannak különböző márkanameken. Ilyenek az Agrimul 26B, Agriwet FR, Codicide Oil, Joncryl 77, Enhance, Nufilm 17, Tack System 5, Herb-Ad, Ad-wet, Pen-A-Trate, Bivert és mások. Ilyen hagyományos segédanyagok a kereskedelemben megvásárolhatók, és az ilyen készítményekben használhatók a levélzet kezelésére, így növelhető a hatásuk és kiterjeszthető a hatásidejük.

Munkánk során felismertük azt, hogy a segédanyagok egy különleges csoportja jelentős hatást gyakorol az (I) általános képletű hatóanyagokra a készítményekben. Ezek az előnyös segédanyagot a trialkoxi-szilil-alkil-aminok kvaterner ammóniumsói. Egy ilyen előnyös segédanyag kódneve C-09745 és a Petrarch Systems, Inc., Bristol, Pennsylvania forgalmazza. Ez a segédanyag az oktadecil-dimetil-[3-(trimetoxi-szilil)-propil]-ammónium-klorid.

Ilyen segédanyagnak, például a C-09745-nek a használata azt eredményezi, hogy csökken az ilyen készítmények felhasználási mennyisége ugyanolyan hatás eléréséhez és egyben kiterjed azok hatásideje, így megnő az alkalmazási időköz az egyes kezeléseik között. Előnyös körülbelül 0,01–0,1% ilyen segédanyag, így C-09745, elegendő ahhoz, hogy kiegészítse a spray-elegyet. Nagyobb mennyiségű, így 0,05–0,1% segédanyag használata előnyös.

Láthatjuk, hogy jóval több segédanyagot használunk, mint hatóanyagot. Nem előnyös azonban, ha a segédanyagot beépítjük a készítményekbe, sokkal jobb, ha közvetlenül a felhasználás előtt keverjük hozzá egy

tartályban. Ezek a segédanyagok, így a C-09745 is, gyakorlatilag nem stabilisak vízben, ezért nem célszerű olyan spray-t készíteni, amelybe a segédanyagot már a gyártáskor bekeverjük.

A kombinációs készítmények

Az (I) általános képletű vegyületekből előállíthatók olyan fungicid kombinációs készítmények is, amelyek hatóanyagként fungicid hatású (I) általános képletnek megfelelő piridazin-származékot és előzőekben leírt fungicid hatású ditiokarbamátot tartalmaz.

A ditiokarbamátok bizonyos osztályai különösen előnyösek a kombinációs készítmények egyik hatóanyagaként. A ditiokarbamátok következő előnyös osztályaiba tartozó vegyületek természetesen kombinálhatók az (I) általános képlettel ábrázolható vegyületek bármelyikével és így előnyös kombinációs készítményeket állíthatunk elő.

Egy előnyös ditiokarbamát vegyületcsoport az, amelyben M cinkion, mangánion vagy a kettő koordinációs komplexe. Egy másik előnyös osztály az, amelyben M¹ nátrium- vagy ferriion. További előnyös ditiokarbamát osztályok azok, amelyekben R⁸ etilencsoport; amelyekben R⁹ hidrogénatom vagy metilcsoport és amelyekben R¹⁰ metilcsoport.

Egyes előnyös ditiokarbamát tartalmú fungicidok a ferbam, nabam, maneb, mancozeb zineb és a ziram. Ezek közül a mancozeb és a maneb különösen előnyös.

A kombinációs készítmények ugyanazon növényekre és ugyanazon gombakártevők irtására alkalmasak, mint az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítmények. Azoknak a kombinációs készítményeknek a használata, amelyek az előnyös ditiokarbamátokat és az előnyös (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket tartalmazó kombinációban, többek között azért előnyös, mert széles tartományban és kis hatóanyagmennyiségek esetén is hatásosan irtják a gombakártevőket, továbbá hatásuk hatásideje kiterjed. Így az említett kombinációs készítmények, amelyek (I) általános képletű vegyületeket és ditiokarbamátokat tartalmaznak hatóanyagként hatásosan írják a Phycomictes gombákat körülbelül 7–14 napos időtartamban az időjárástól és a fertőzöttség súlyosságától függően.

Abban az esetben, ha a kombinációs készítményeket szabadföldön alkalmazzuk, akkor az előnyös mennyiség levélzetre történő használat esetén 50–250 g/ha (I) általános képletű vegyület és 1200–1500 ppm ditiokarbamát. Abban az esetben, ha az alkalmazási mennyiséget a spray-elegy koncentrációjában mérjük és nem tömeg/felületben, akkor az abszolút számok azonosak, így 50–250 ppm (I) általános képletű vegyület és 1200–1500 ppm ditiokarbamát. Nagyobb mennyiségek természetesen használha-

16.

tók szükség szerint, így 250–1000 g/ha (I) általános képletnek megfelelő vegyület és 1500–2500 g/ha ditiokarbamát. Általában azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazási mennyiség az előnyös felhasználási tartományban hatásos, ezenkívül sokkal gazdaságosabb és mellékhatásoktól mentesebb, mint a nagyobb felhasználási tartományokban. Említettük már, hogy segédanyagok használata, különösen a kvaterner ammónium-szilil-segédanyagok alkalmazása növeli az (I) általános képletű vegyületek aktivitását és meghosszabbítja a permet felvitelének az időközzeit. Ugyanez igaz e vegyületek ditiokarbamátokkal alkotott kombinációira is és az ilyen segédanyagoknak a kombinációs készítményekkel együtt történő használata különösen előnyös találmány szerinti változat.

Ditiokarbamátokat hatóanyagként tartalmazó fungicid készítmények nagyon jól ismertek a mezőgazdaságban és kereskedelmi forgalomban vannak. Az ilyen készítményeket felhasználhatjuk a kombinációs készítmények készítésénél oly módon, hogy a ditiokarbamát tartalmú készítményeket és a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületeket valamely permetlé készítésére alkalmas tartályban összekeverjük. Hasonlóképpen olyan kombinációs készítményeket is előállíthatunk, amelyekben mindkét vegyület megfelelő arányban lehet jelen, például 10 rész ditiokarbamát és 1 rész (I) általános képletnek megfelelő vegyület. Ilyen kombinációs készítmények előállítása nem jár különösebb nehézségekkel a mezőgazdasági vegyész számára és ugyanolyan elvek szerint készíthetők, mint a csupán (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagot tartalmazó kompozíciók, amelyeket az előzőekben tárgyaltunk.

A készítmények általában legalább egy (I) általános képletű vegyületet és fitológiai szempontból közömbös vívőanyagot tartalmaznak. Ezek vagy tömény termékek, amelyeket vízben diszpergálunk felhasználás céljából, vagy porok, illetve granulátumok, amelyeket további kezelés nélkül alkalmazhatunk. A készítményeket a mezőgazdasági kémiában ismert módszerekkel és formákban állítjuk elő. A készítményeket az alábbiakban leírjuk és készítésüket ismertetjük avégett, hogy útmutatást adjunk a mezőgazdasági vegyészeknek a kívánt kompozíciók előállítására.

Azok a diszperziók, amelyekben az (I) általános képletű hatóanyagokat alkalmazzuk, a leggyakrabban vizes szuszpenziók vagy emulziók, amelyeket a hatóanyagok tömény formáiból készítünk. Az ilyen vizoldható, vízben szuszpendálható vagy emulgeálható készítmények vagy szilárdak, szokásosan nedvesíthető porok néven ismertek, vagy folyékonyak, amelyek emulgeálható koncentrátumokként vagy vizes szuszpenziókként ismertek. A nedvesíthető porok, amelyek nedve-

síthető granulátumokká tömöríthetők, a hatóanyag, valamely közömbös vivőanyag és felületaktív anyagok homogén elegyei. A hatóanyag koncentrációja szokásosan 10 tömeg%-tól 90 tömeg%-ig terjed. A közömbös vivőanyagot rendszerint az attapulgit-krétákból, montmorillonit-krétákból, a diatomaföldekből vagy a tisztított szilikátokból választjuk ki. A tényleges felületaktív mennyiség a nedvesíthető porok 0,5–10%-át teszik ki és a szulfonált ligninek, a kondenzált naftalin-szulfonátok, a naftalin-szulfonátok, az alkil-benzol-szulfonátok, az alkil-szulfonátok és a nemionos felületaktív anyagok, így az alkilfenolok etilénoxid-adduktumai közül kerülnek ki.

A hatóanyagok emulgeálható koncentráumai olyan termékek, amelyekben a hatóanyagok megfelelő koncentrációban vannak jelen, amelyek a folyadék 10–50 tömeg%-át teszik ki, valamely közömbös vivőanyagban oldva, amely vízzel nem elegyedő szerves oldószer és emulgeálószerkei elegye. Erre a célra használható szerves oldószerkei az aromás szénhidrogének, így a xilolok, és az ásványolaj-frakciók, így az ásványolaj magas forráspontú naftalinos és olefin részai, így a nehéz aromás szénhidrogének. Más szerves oldószerkei is használhatók erre a célra, így a terpénes oldószerkei, ide számítva a gyantaszármazékot is, és a komplex alkoholok, így a 2-etoxi-etanol. Megfelelő emulgeáló szereket az emulgeálható koncentráumokhoz az előzőekben említett típusú felületaktív anyagok közül választjuk ki.

A vizes szuszpenziók vízben nem oldható (I) általános képletű hatóanyagok szuszpenziói vizes vivőanyagban diszpergálva 5–50 tömeg% mennyiségben. A szuszpenziókat úgy készítjük, hogy a hatóanyagot finomra megőröljük és erőteljes keverés közben beviszük olyan vivőanyagba, amely vizet és a fent említett típusú felületaktív anyagot tartalmaz. Közömbös töltőanyagokat, így szerveset is adhatunk a szuszpenzióhoz a vizes vivőanyag sűrűségének és viszkozitásának a növelésére. Gyakran nagyon hatásos az a készítmény, hogy a hatóanyagot egyidejűleg őröljük és keverjük a vizes elegy készítésekor, majd az egészet homogenizáljuk valamely alkalmas készülékben így homok-malomban, golyós malomban vagy dugattyús típusú homogenizáló készülékben.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk granulált készítmények formájában is, amelyek különösen jól használhatók talajon. A granulált készítmények szokásosan 0,5–10 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak közömbös vivőanyagban diszpergálva. A vivőanyag részben vagy egészben kréta vagy hasonló, nem költséges anyag. Az ilyen készítményeket szokásosan úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő oldószerben oldjuk és az oldatot ráviszük va-

lamely granulált vivőanyagra, amelyet előformáltunk a megfelelő szemcseméretre, amely körülbelül 0,5–3 mm tartományban van. Ilyen kompozíciókat úgy is készíthetünk, hogy a vivőanyagból és a hatóanyagból pépet vagy pasztát készítünk, amelyet aprítunk, szárítunk és így a kívánt szemcseméretet kialakítjuk.

Szóróporokat egyszerűen úgy készítünk, hogy a porított formában lévő hatóanyagot bensőleg összekeverjük valamely a mezőgazdaságban alkalmazható poralakú vivőanyaggal, így kaolinkrétával, őrölt vulkánikus kőzettel és hasonlókkal. Az ilyen porok körülbelül 1–10 tömeg% (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagot tartalmaznak.

A következőkben leírunk néhány készítményt és azok formálását is ismertetjük.

20 A. 50%-os nedvesíthető por
2. példa szerinti vegyület 52,08%
nátrium-lauril-szulfát 5,00%
tisztított szilícium-dioxid 5,00
lignin-szulfonát 5,00
25 kaolin 32,92
Az alkotóanyagokat összekeverjük és őrölmalomban összeőröljük azokat.

B. 112 g/ml-es szuszpenzió
30 1. példa szerinti vegyület 12,5%
kicsapott szilícium-dioxid 1,0
2%-os xantán-oldat 10,0
habzásgátló 0,2
lignin-szulfonát 0,5
35 Polyfon MT-603 4,5
(hidrofób gyanta)
etilén-glikol 4,5
Tergitol TMN-6 1,0
(nemionos felületaktív anyag)
40 víz 65,8
A terméket köves malomban megőröljük.

C. 112 g/ml-es szuszpenzió
45 1. példa szerinti vegyület 12,5%
kicsapott szilícium-dioxid 1,0
habzásgátló 0,2
2%-os xantán-oldat 10,0
Makon 10 3,0
(nemionos felületaktív anyag)
50 Diamond Shamrock 2314-IV-26 1,0%
polimer emulzió)
víz 72,3
A terméket köves malomban addig őröl-

jük, ameddig a részecskék 50%-a 1,5 mikronnál kisebb nem lesz.

55 D. 112 g/ml-es szuszpenzió
60 1. példa szerinti vegyület 12,5%
kicsapott szilícium-dioxid 1,0
habzásgátló 0,2
2%-os xantán-oldat 10,0
Makron 10 4,0
(nemionos felületaktív anyag)
víz 72,3
A terméket köves malomban addig őröl-

65 jük, ameddig a részecskék 50%-a 1,5 mikronnál kisebb nem lesz.

- E. 112 g/ml-es szuszpenzió**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 12,5% |
| kicsapott szilícium-dioxid | 1,0 |
| habzásgátló | 0,2 |
| Makon 10 | 3,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| 2%-os xantán-oldat | 10,0 |
| Polyfon MT-803 | 1,0 |
| víz | 72,3 |
- A terméket addig őröljük köves malomban, ameddig a részecskék 50%-ának a mérete 1,5 mikronnál kisebb nem lesz.
- F. 112 g/ml-es szuszpenzió**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 2. képletű vegyület | 12,5% |
| kicsapott szilícium-dioxid | 1,0 |
| habzásgátló | 0,2 |
| 2%-os xantán-oldat | 10,0 |
| Makon 10 | 3,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| hidrofób gyanta | 1,0 |
| víz | 72,3 |
- A hidrofób gyanta Polyfon MT-603 az F₁ keverékben és Polyfon MT-803 az F₂ keverékben. A terméket addig őröljük köves malomban, ameddig a részecskék 50%-ának a mérete 1,5 mikronnál kisebb nem lesz.
- G. 112 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-----------------------------|-------|
| 2. példa szerinti vegyület | 11,6% |
| aromás szénhidrogén | 84,4% |
| Toximul D | 2,0% |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
| Sponto AD6-29 | 2,0% |
| Nemionos felületaktív anyag | |
- H. 112 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 2. példa szerinti vegyület | 12,4% |
| propilén-glikol, metil-éter | 12,2 |
| aromás szénhidrogén | 65,4 |
| Toximul H | 9,5 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| Toximul D | 0,5 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
- I. 336 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 37,5% |
| acetofenon | 57,5 |
| Sponto AD6-29 | 5,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
- J. 224 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 25,0% |
| acetofenon | 69,5 |
| Sponto AD6-29 | 5,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| Makon 10 | 0,5 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
- K. 224 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 25,0% |
| aromás szénhidrogén | 70,0 |
| Toximul D | 2,5 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
| Sponto AD6-29 | 2,5 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |

- L. 118,5 g/l-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|--------|
| 2. példa szerinti vegyület | 18,75% |
| aromás szénhidrogén | 75,25 |
| Toximul D | 3,0 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
| Sponto AD6-29 | 3,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
- M. 112 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 12,2% |
| propilén-glikol, metil-éter | 12,2 |
| aromás szénhidrogén | 65,6 |
| Toximul H | 10,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
- N. 112 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 2. példa szerinti vegyület | 11,6% |
| aromás szénhidrogén | 85,4% |
| Toximul D | 1,5 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
| Sponto AD6-29 | 1,5 |
| (nemionos felületaktív anyag) | 1,5 |
- O. 112 g/ml-es szuszpenzió**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 2. példa szerinti vegyület | 12,5% |
| kicsapott szilícium-dioxid | 1,0 |
| habzásgátló | 0,2 |
| 2%-os xantán-oldat | 10,0 |
| Makon 10 | 3,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| víz | 72,3 |
- Az O₁ még tartalmaz 1% Makon 10-et és O₂ keverék tartalmaz még Diamond Shamrock 2314-IV-26-ot (polimer-emulzió). A termékeket addig őröljük köves malomban, ameddig stabilis szuszpenziót nem kapunk.
- P. 50%-os nedvesíthető por**
- | | |
|----------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 52,1% |
| nátrium-lauril-szulfát | 5,0 |
| kicsapott szilícium-dioxid | 5,0 |
| lignin-szulfonát | 5,0 |
| kaolin | 32,9 |
- Q. 224 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 24,8% |
| aromás szénhidrogén | 70,2 |
| Toximul H | 2,5 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| Toximul D | 2,5 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
- R. 112 g/ml-es emulgeálható koncentrátum**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 2. példa szerinti vegyület | 12,5% |
| aromás szénhidrogén | 83,5 |
| Toximul H | 2,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |
| Toximul D | 2,0 |
| (felületaktív anyagkeverék) | |
- S. 112 g/ml-es szuszpenzió**
- | | |
|-------------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 12,5% |
| kicsapott szilícium-dioxid | 1,0 |
| 2%-os xantán-oldat | 10,0 |
| habzásgátló | 0,2 |
| Makon 10 | 3,0 |
| (nemionos felületaktív anyag) | |

Polyfac MT803 (hidrofób gyanta)	1,0	
víz	73,2	
A terméket megőröljük köves malomban.		
T. 224 g/ml-es emulgeálható koncentrátum		
1. példa szerinti vegyület	22,75%	
aromás szénhidrogén	71,25	
Sponto AD6-29	2,50	
(nemionos felületaktív anyag)		
Toximul D	2,50	
(felületaktív anyagkeverék)		
Petrarch C-09745	1,0	
(szilán felületaktív anyag)		
U. 112 g/ml emulgeálható koncentrátum		
2. példa szerinti vegyület	11,6%	
aromás szénhidrogén	83,4	
Sponto AD6-29	2,0	
(nemionos felületaktív anyag)		
Toximul D	2,0	
(felületaktív anyagkeverék)		
Petrarch C-09745	1,0	
(szilán felületaktív anyag)		
V. 336 g/ml-es szuszpenzió		
1. példa szerinti vegyület	33,33%	
habzásgátló	0,15	
Makon 10	1,50	
(nemionos felületaktív anyag)		
2%-os xantán-oldat	8,00	
konzerváló szer	0,20	
lignin-szulfonát	0,20	
kicsapott szilícium-dioxid	1,00	
propilén-glikol	3,50	
víz	52,12	
A terméket megőröljük köves malomban.		
W. 224 g/ml-es szuszpenzió		
2. példa szerinti vegyület	22,00%	
habzásgátló	0,15	
Tergitol 25-L-9	1,50	
(nemionos felületaktív anyag)		
propilén-glikol	3,75	
konzerváló szer	0,20	
Veegum (kalcium-magnézium-szilikát)	1,00	
xantán	0,20	
Diamond Shamrock 2314-VI-26	1,5	
(polimer emulzió)		
víz	69,70	
X. Kombinációs szuszpenzió		
1. példa szerinti vegyület	1,88%	
Maneb	7,50	
kicsapott szilícium-dioxid	0,75	
habzásgátló	0,15	
2%-os xantángumi	7,50	
Makon 10	2,25	
(nemionos felületaktív anyag)		
Polyfon MT-803	0,75	
(hidrofób gyanta)		
víz	79,22	
A terméket megőröljük köves malomban.		
Az őrlést addig folytatjuk, ameddig a ré-		

szecskék 50%-ának a részecskemérete 2 mikronnál kisebb nem lesz.

Y. Kombinációs szuszpenzió

2. példa szerinti vegyület 1,88%
A készítmény többi alkotója megegyezik az X. készítmény alkotóival.

Z. Kombinációs szuszpenzió

2. példa szerinti vegyület 5,4%
Makon 10 1,0
(nemionos felületaktív anyag)
víz 5,6
Dithane FZ 88,0
(mancozeb 37%-os szuszpenzió)

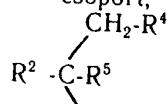
A vegyületet, a vizet és a Makon 10-et összekeverjük és köves malomban megőröljük és az őrlött szuszpenziót elegyítjük a Dithane-nal.

AA. Kombinációs szuszpenzió

1. példa szerinti vegyület 5,4%
A készítmény egyéb alkotói egyeznek a Z készítmény alkotóival.

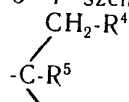
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű piridin-származékok előállítására, e képletben
R³ klór- vagy brómatom, metilcsoport, cianocsoport vagy jódatom,
R klór-, bróm- vagy jódatom, metil- vagy furan-2-il-metoxi-csoport,
R¹ hidrogénatom, metil-, etil- vagy n-propil-csoport,



CH₂X
általános képletű csoport, melyben
X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,
R⁴ hidrogénatom, klór- vagy brómatom, metil- vagy etilcsoport,
R⁵ hidrogénatom, metil-, etil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoport,
vagy R⁴ és R⁵ azzal a csoporttal, amelyhez kapcsolódik, egy 3—7 szénatomos cikloalkilcsoportot alkot, vagy
R² halogénatommal szubsztituált 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport,
m és n egyike 0 vagy 1, míg a másika 0, azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I') általános képletű vegyületet, melyben
R^{2'} jelentése hidroxicsoporthal szubsztituált 3—7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy



CH₂Q általános képletű csoport, amelyekben Q hidroxicsoporthal vagy hidrogénatom, vagy p-toluol-szulfoniloxi-csoport és R⁴, R⁵, R, R¹, R³, n és m a fenti, előnyösen tionil-kloriddal halogénezünk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületet, melyben

R, R^2, R^3, m és n a fenti, és R^1 hidrogénatom, egy erős sav vizes oldatában ecetsavval, propionsavval vagy vajsavval kezelünk, ezüst-ion és perszulfátion jelenlétében, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 metil-, etil- vagy n-propil-csoport, vagy

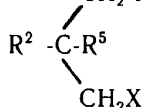
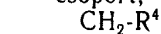
c) olyan (I) általános képletű vegyületben, ahol R^1, R^2, n és m a fenti, valamely R vagy R^3 halogénatomot eltérő halogénatommal helyettesítünk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R, R^1, R^2 és R^3 a fenti és n és/vagy m értéke 0, N-oxidálunk; vagy

e) egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1, R^2, R^3, m és n a fenti, és R halogénatom furan-2-il-metanollal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, e képletben

R klóratom vagy furan-2-il-metoxi-csoport, R^1 hidrogénatom, metil-, etil- vagy n-propil-csoport,



általános képletű csoport, melyben

X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, R^4 hidrogénatom, klóratom, metil- vagy etil-csoport,

R^5 hidrogénatom, metil-, etil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoport, míg

m és n egyike 0 vagy 1, másika pedig 0, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 hidrogénatom és R, R^2, R^3, n és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

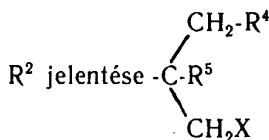
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására,

ra, amelyekben R klór- vagy brómatom vagy metilcsoport, és R^1, R^2, R^3, n és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 klór- vagy brómatom vagy metilcsoport, és R, R^1, R^2, n és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben m és n értéke 0, és R, R^1, R^2 és R^3 az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben



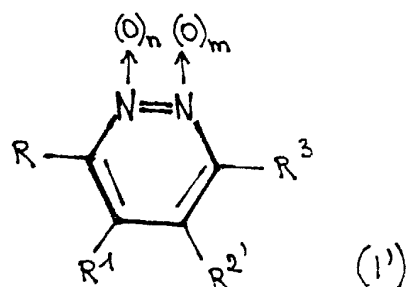
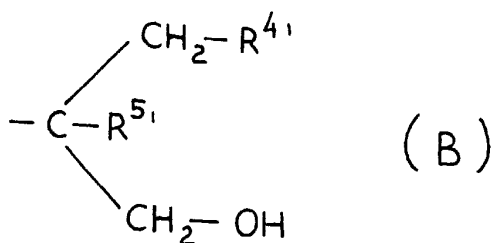
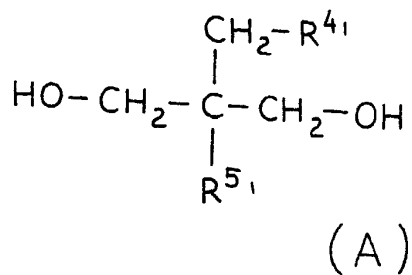
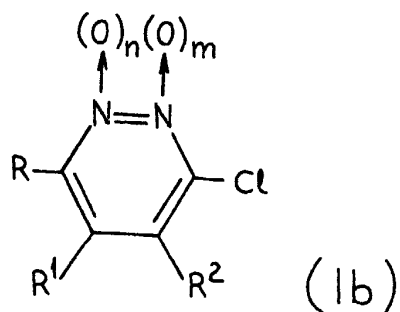
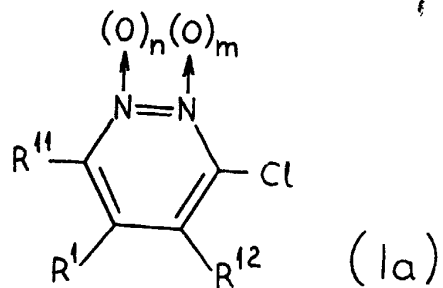
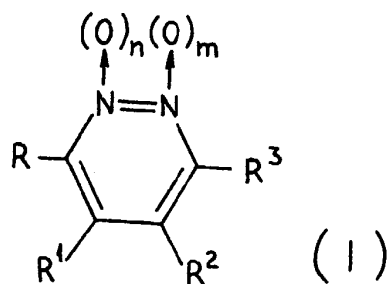
általános képletű csoport, és

$R, R^1, R^3, R^4, R^5, X, n$ és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben X klór- vagy brómatom, és $R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n$ és m az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,6-diklór-4-(1-klór-metil-1-metil-etil)-piridazin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,6-diklór-4-(1-bróm-metil-1-metil-etil)-piridazin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 992. Nyomdaipari vállalat, Ungvár