



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.11.78 (P. 211044)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.07.80

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1983

Int. Cl.⁸
A01N 37/18

Twórcy wynalazku: Francis Harry Walker, Don Robert Baker

Uprawniony z patentu: Stauffer Chemical Company, Westport (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Środek pleśniobójczy

1

Przedmiotem wynalazku jest środek pleśniobójczy zawierający jako substancję czynną amidy kwasu N-cyjano- lub N-alkinylo-2-/podstawionego fenoksy/masłowego.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4001427 znana jest aktywność roztozczobójcza N-dwumetyloacetonitrylo- α -/podstawionych fenoksy/ alkiloamidów. Związki te różnią się zasadniczo od związków stanowiących substancję czynną środka według wynalazku, zarówno zastosowaniem, jak i podstawnikami ugrupowania fenoksyłowego. Taki rodzaj podstawienia jaki występuje w związkach stanowiących substancję czynną środka według wynalazku nie mógł być spodziewany na podstawie cytowanego opisu patentowego.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3557209 znane są również związki o podobnej budowie do związków nowych, przy czym i tym razem różnica polega na innej aktywności i innym podstawieniu grupy fenoksyłowej.

Substancję czynną środka według wynalazku stanowią amidy kwasu N-cyjano- lub N-alkinylo-2-(podstawione fenoksy) masłowego o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, grupę tiocyjanową lub metylową, a R oznacza grupę metylową, etylową lub metoksymetylową, albo o wzorze 2, w którym X oznacza atom bromu lub grupę metylową, a R oznacza atom wodoru lub

2

grupę metylową. Środek według wynalazku zawiera skuteczną pleśniobójczą ilość substancji czynnej.

Związki o wzorze 1 i o wzorze 2 otrzymuje się konwencjonalnymi metodami, stosując odpowiednie dobrzebrane związki wyjściowe i zwykle używane techniki.

Korzystnymi amidami kwasu N-cyjano-2-/podstawionego fenoksy/ masłowego są te związki o wzorze 1, w których X oznacza atom chloru lub bromu albo grupę metylową, a najkorzystniej atom chloru lub grupę metylową, natomiast R oznacza grupę metylową lub metoksymetylową.

Korzystnymi amidami kwasu N-alkinylo-2-/podstawionego fenoksy/ masłowego są te związki o wzorze 2, w których X oznacza atom bromu, a R oznacza grupę metylową.

Środek chwastobójczy zawiera wymienione związki w ilościach pleśniobójczych.

Stosowane w tekście określenie „pleśniobójczy” oznacza zdolność środka do niszczenia takich grzybów jak pleśnie. Niszczenie pleśni środkiem według wynalazku polega na wprowadzaniu do środowiska korzystnego dla rozwoju pleśni skutecznej pleśniobójczo ilości środka. Środek może być stosowany na dowolnym obszarze będącym podłożem dla wzrostu i rozwoju grzybów pleśniobójczych.

Niszczenie oznacza zahamowanie wzrostu grzybów pleśniowych.

Związki stanowiące substancję czynną środka według wynalazku otrzymuje się następującymi metodami.

Wytwarzanie kwasu 3,4,5-trójpodstawionego fenoksyalkanolowego.

3,4,5-Trójpodstawiony fenol poddaje się reakcji z chlorowcopodstawionym kwasem alifatycznym o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, w obecności wodorotlenku sodu, w temperaturze 40–110°C i otrzymuje się odpowiedni kwas 2-/3,4,5-trójpodstawiony fenoksy/alkanolowy.

Wytwarzanie chlorku kwasu 3,4,5-trójpodstawionego fenoksyalkanolowego.

Kwas otrzymany w poprzednio opisany sposób poddaje się reakcji z fosgenem w temperaturze 40–70°C w obecności dwumetyloformamidu jako katalizatora i otrzymuje się odpowiedni chlorek kwasu 3,4,5-trójpodstawionego fenoksyalkanolowego.

Wytwarzanie 3,4,5-trójpodstawionych fenoksy alkanamidów stanowiących substancję czynną środka według wynalazku.

Chlorek kwasowy otrzymany w poprzednio opisany sposób poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R oznacza grupę metylową, etylową lub metoksymetylową, lub z aminą o wzorze 5, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, w obecności wodorotlenku sodu albo zasady organicznej, takiej jak trójetiloamina, w takim rozpuszczalniku jak chlorek metylenu, w temperaturze od –15°C do 35°C i otrzymuje się odpowiedni amid.

Alternatywną metodę wytwarzania związków stanowiących substancję czynną środka według wynalazku jest poddanie kwasu α -chlorowcopodstawionego alifatycznego o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru lub bromu reakcji z fosgenem i dwumetyloformamidem jako katalizatorem, przy czym otrzymuje się odpowiedni chlorek acylowy o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, i związek o wzorze 6 poddaje się z kolei reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R oznacza grupę metylową, etylową lub metoksymetylową, albo z aminą o wzorze 5, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, w obecności zasady organicznej, takiej jak trójetiloamina i otrzymuje się α -chlorowcoalkilamid. Otrzymany amid poddaje się reakcji z taką solą sodową fenolu o wzorze 7, w którym X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, grupę tiocyjanową lub metylową, którą prowadzi się przy użyciu wodoru sodu w czterowodorofuranie jako rozpuszczalniku.

Następujące przykłady ilustrują sposób wytwarzania substancji czynnej środka według wynalazku oraz jego aktywność pleśniobójczą.

Przykład I. Amid kwasu N-dwumetyloacetonytrylu-2-/4-chloro-3,5-dwumetylofenoksy/ masłowego.

A. W 500 ml kolbie wyposażonej w mieszadło i utrzymywanej w temperaturze 15°C miesza się 50 g (0,32 mola) 4-chloro-3,5-dwumetylofenolu z 58,5 g (0,35 mola) kwasu 2-bromomasłowego, a następnie energicznie mieszając dodaje się do całości 60,8 g (0,7 mola) 50%/ wodnego roztworu wodo-

rotlenku sodu. Temperatura wzrasta do 45°C podczas dodawania, a potem utrzymuje się ją na poziomie 45°C przez chłodzenie w łaźni. Po dodaniu całego wodorotlenku sodu chłodzenie przerywa się i mieszanina ogrzewa się do temperatury 110°C w ciągu 15 minut. Do zawartości kolby dodaje się mieszając trochę wody, 80 ml nadchloroetyleny i 65 ml stężonego HCl i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 85°C. Następuje podział warstw i warstwę organiczną chłodzi się. Produkt, który identyfikuje się analizą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako kwas 2-/4-chloro-3,5-dwumetylofenoksy/ masłowy, oddziela się w postaci ciała stałego przez odsączenie i suszy się na powietrzu. Otrzymuje się 60,7 g (78%/ wydajności) produktu o temperaturze topnienia 99–102°C.

B. W 500 ml kolbie zaopatrzonej w rurkę wlotową gazu, mieszadło, termometr i skraplacz suchy lód/alkohol izopropylowy przygotowuje się zawiesinę 57,4 g (0,24 mola) kwasu otrzymanego w punkcie A w 150 ml toluenu, a następnie dodaje się 0,2 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C. Przez mieszaninę przepuszcza się umiarkowaną szybkością fosgen do czasu aż przepłynie 30 g (0,31 mola) gazu. Pod koniec dodawania fosgeny usuwa się skraplacz z suchym lodem i zastępuje się go chłodnicą wodną. Nadmiar fosgeny i chlorowodoru usuwa się z mieszaniny przez przemycie argonem w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 60,7 g (96%/ wydajności) produktu, który identyfikuje się analizą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako chlorek kwasu 2-/4-chloro-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego w postaci oleju wydzielającego się z roztworu po ochłodzeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem.

C. Do 300 ml kolby zawierającej mieszaninę 2,9 g (0,04 mola) α -aminoizobutyronitrylu i 3,5 g (0,04 mola) trójetiloaminy w 100 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami w temperaturze 10–15°C 8 g (0,03 mola) chlorku acylu otrzymanego w punkcie B. Dla utrzymania temperatury niezbędne jest lekkie chłodzenie. Po dodaniu całkowitej ilości chlorku acylu pozostawia się mieszaninę w spokoju do czasu osiągnięcia temperatury pokojowej i produkt oddziela się przez kolejne przemycanie każdych 100 ml wodą, rozcieńczonym roztworem HCl, 50% roztworem Na_2CO_3 i wodą. Warstwę organiczną suszy się siarczanem magnezu i rozpuszczalnik usuwa się pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 9,0 g (97%/ wydajności) ciała stałego o temperaturze topnienia 108–110°C, które identyfikuje się jako tytułowy związek na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

Przykład II. Amid kwasu N-/1-cyjano-1-metylo-2-metoksymetylo-/2-/4-chloro-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego.

Do mieszaniny 4,5 g (0,03 mola) chlorowodoru 1-cyjano-1-metylo-2-metoksytetiloaminy, 4,8 g (0,06 mola) 50%/ wodnego roztworu wodorotlenku sodu, 15 ml wody i 90 ml chlorku metylenu w temperaturze 10–15°C dodaje się kroplami, mieszając, podobnie jak w przykładzie IC 8,0 g (0,03 mola)

chlorku acylu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie IB. Mieszaninę pozostawia się do czasu ogrzania się do temperatury pokojowej po zakończeniu dodawania chlorku acylu i produkt oddziela się w sposób podany w przykładzie IC. Otrzymuje się 2,0 g ciała stałego, które po rekrystalizacji z etanolu ma temperaturę topnienia 120–127°C. Produkt identyfikuje się jako tytułowy związek na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego. Wydajność produktu wynosi 20%.

Przykład III. Amid kwasu N-dwumetyloacetonitrylo-2-/4-bromo-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego.

A. W sposób podany w przykładzie I, ale przy użyciu 18 g (0,09 mola) 4-bromo-3,5-dwumetylofenolu, 18 g (0,11 mola) kwasu 2-bromomasłowego i 18,4 g (0,23 mola) 50% roztworu wodorotlenku sodu, otrzymuje się kwas 4-bromo-3,5-dwumetylofenoksymasłowy, który identyfikuje się na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego. Jedyna różnica obu metod postępowania polega na tym, że stosuje się 20 ml wody, 50 ml nadchloroetyleny i 20 ml stężonego roztworu HCl. Otrzymuje się 21,3 g kwasu (82% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 78–85°C.

B. W sposób podany w przykładzie IB, ale przy użyciu 21,3 g (0,07 mola) kwasu, 10,0 g (0,10 mola) fosgeny, 50 ml toluenu i 0,2 ml dwumetyloformamidu, otrzymuje się 21,3 g chlorku kwasu 4-bromo-3,5-dwumetylofenoksymasłowego w postaci oleju.

C. W sposób podany w przykładzie IC, ale przy użyciu 80 g (0,03 mola) chlorku acylu, 4,0 g (0,04 mola) α-aminoizobutyronitrylu o czystości 85% i 4,0 g (0,04 mola) trójetyloaminy w 100 ml benzenu jako rozpuszczalniku, otrzymuje się 6,5 g (61% wydajności teoretycznej) ciała stałego o temperaturze topnienia 83–87°C, które identyfikuje się na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako amid kwasu N-dwumetyloacetonitrylo-2-/4-bromo-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego.

Przykład IV. Amid kwasu N-dwumetyloacetonitrylo-2-/3,4,5-trójmetylofenoksy/masłowego.

A. W sposób podany w przykładzie IA, ale przy użyciu 50 g (0,37 mola) 3,4,5-trójmetylofenolu, 74 g (0,44 mola) kwasu 2-bromomasłowego i 76,1 g (0,95 mola) 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodu, otrzymuje się poddając produkt obróbce 90 ml wody, 90 ml nadchloroetyleny i 90 ml stężonego roztworu HCl 51,0 g (62% wydajności teoretycznej) kwas 2-/3,4,5-trójmetylofenoksy/masłowy o temperaturze topnienia 55–64°C, który identyfikuje się na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

B. W sposób podany w przykładzie IB, ale przy użyciu 51 g (0,23 mola) kwasu, 27 g (0,28 mola) fosgeny, 150 ml toluenu i 2 ml suchego dwumetyloformamidu otrzymuje się 52,0 g (94% wydajności) chlorku kwasu 2-/3,4,5-trójmetylofenoksy/masłowego, który identyfikuje się na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

C. W sposób podany w przykładzie IC, ale przy użyciu 7,2 g (0,03 mola) chlorku kwasowego, 2,5 g

(0,03 mola) α-aminoizobutyronitrylu, 3,0 g (0,03 mola) trójetyloaminy i 100 ml toluenu jako rozpuszczalnika otrzymuje się 5,1 g (58% wydajności teoretycznej) ciała stałego o temperaturze topnienia 94–98°C, które identyfikuje się na drodze analizy widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako amid kwasu N-dwumetyloacetonitrylo-2-/3,4,5-trójmetylofenoksy/masłowego.

Przykład V. Amid kwasu N-/1,1-dwumetylo-2'-butyrylo/-2-/4-bromo-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego.

A. W 500 ml kolbie wyposażonej w mieszadło i utrzymywanej w temperaturze 15°C miesza się 18 g (0,09 mola) 4-bromo-3,5-dwumetylofenolu z 18 g (0,11 mola) kwasu 2-bromomasłowego, a następnie energicznie mieszając dodaje się 18,4 g (0,23 mola) 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Temperatura wzrasta do 45°C podczas dodawania, a potem utrzymuje się ją na poziomie 45°C przez chłodzenie w łaźni. Po dodaniu całego wodorotlenku sodu chłodzenie przerywa się i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 110°C w ciągu 15 minut. Do zawartości kolby dodaje się mieszając 20 ml wody, 50 ml nadchloroetyleny i 20 ml stężonego roztworu HCl i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 85°C. Następuje podział warstw i warstwę organiczną chłodzi się. Produkt, który identyfikuje się analizą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako kwas 2-/4-bromo-3,5-dwumetylofenoksy/masłowy, oddziela się w postaci ciała stałego przez odsączenie i suszy się na powietrzu. Otrzymuje się 21,3 g (82% wydajności) produktu o temperaturze topnienia 78–85°C.

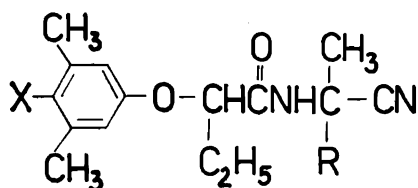
B. W 500 ml kolbie zaopatrzonej w rurkę wlotową gazu, mieszadło, termometr i skraplacz suchy lód/alkohol izopropylowy przygotowuje się zawiesinę 21,3 g (0,07 mola) kwasu otrzymanego w punkcie A w 50 ml toluenu, a następnie dodaje się 0,2 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C. Przez mieszaninę przepuszcza się z umiarkowaną szybkością fosgen do czasu aż przepłynię 10,0 g (0,10 mola) gazu. Pod koniec dodawania fosgeny usuwa się skraplacz z suchym lodem i zastępuje się go chłodnicą wodną. Nadmiar fosgeny i chlorowodoru usuwa się z mieszaniny przez przemywanie argonem w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 21,3 g (99,6% wydajności) produktu, który identyfikuje się analizą widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako chlorek kwasu 2-/4-bromo-3,5-dwumetylofenoksy/masłowego w postaci oleju wydzielającego się z roztworu po ochłodzeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem.

C. Do 300 ml kolby zawierającej mieszaną roztwór 3,9 g (0,04 mola) 4-amino-4-metylobutyenu-2 i 4,0 g (0,04 mola) trójetyloaminy w 100 ml chlorku metylenu dodaje się kroplami, w temperaturze 10–15°C 8 g (0,03 mola) chlorku acylu otrzymanego w punkcie B. Dla utrzymania temperatury niezbędne jest lekkie chłodzenie. Po dodaniu całkowitej ilości chlorku acylu pozostawia się mieszaninę w spokoju do czasu osiągnięcia temperatury pokojowej i produkt oddziela się przez kolejne przemywanie każdych 100 ml wodą, rozcieńczonym roztworem HCl, 5% roztworem Na₂CO₃ i

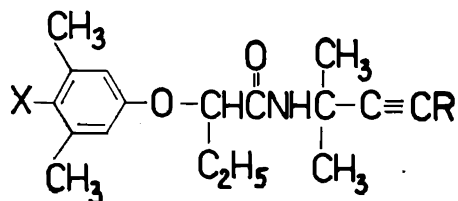
Zastrzeżenia patentowe

1. Środek pleśniobójczy zawierający substancję czynną i obojętny nośnik, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera skuteczną pleśniobójczą ilość związku o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, grupę tiocyjanową lub metylową a R oznacza grupę metylową, etylową lub metoksymetylową.

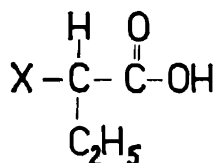
2. Środek pleśniobójczy zawierający substancję czynną i obojętny nośnik, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera skuteczną pleśniobójczą ilość związku o wzorze 2, w którym X⁵ oznacza atom bromu lub grupę metylową, a R oznacza atom wodoru lub grupę metylową.



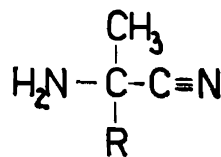
Wzór 1



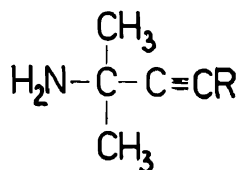
Wzór 2



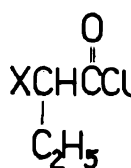
Wzór 3



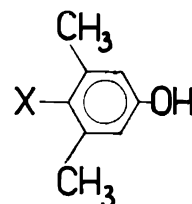
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7