



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 814082 E

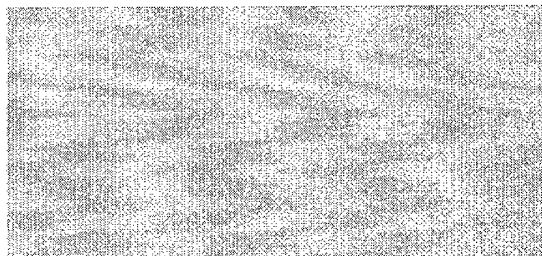
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D295/18 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1997.06.18</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1996.06.20 US 670252</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.12.29</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.04.26</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> AMERICAN CYANAMID COMPANY FIVE GIRALDA FARMS MADISON, NEW JERSEY 07940-0874 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> JURGEN CURTZE DE GUIDO ALBERT DE</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) *Epígrafe:* ENOLÉTERES E SEU USO COMO FUNGICIDAS

(57) *Resumo:*



814082

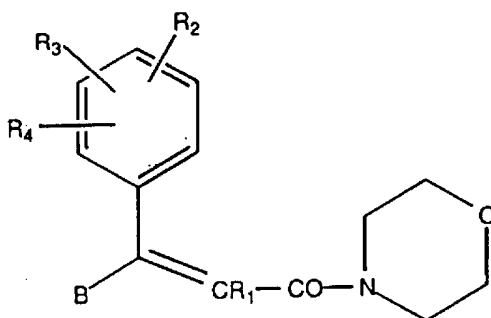
- 1 -

DESCRICÃO

" ENOLÉTERES E SEU USO COMO FUNGICIDAS "

Esta invenção relaciona-se com compostos enol- e tienoléter que são úteis como fungicidas e com composições que os contêm, com métodos para a sua preparação e com métodos para a sua utilização na agricultura.

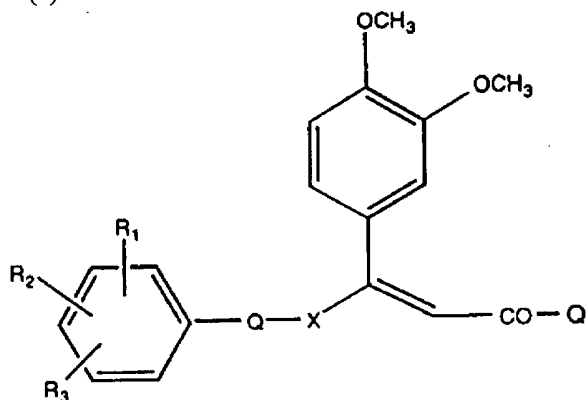
A técnica anterior revela amidas de ácido acrílico, por exemplo, compostos da fórmula seguinte



em que R₁ pode representar hidrogénio, R₂/ R₃/ R₄ pode representar 3,4-dimetoxi e B pode representar um grupo benzilo. Os compostos podem ser usados como fungicidas.

Foi agora descoberto que os compostos de fórmula I abaixo exibem um alto grau de actividade fungicida, quando comparados com os compostos conhecidos da técnica anterior.

Deste modo, de acordo com a presente invenção, é fornecido um composto de fórmula (I)



em que Q representa um grupo de fórmula $(CH_2)_m$, em que m é 2 ou 3, ou Q representa um grupo CH(R)- em que R representa hidrogénio, fenilo ou alquilo C₁-C₄ linear ou ramificado; Q' representa morfolin-4-ilo, dimetilamino, metil-etilamino ou di-etilamino; R₁ representa hidrogénio, halogéneo, fenilo ou alquilo ou alcoxi C₁-C₆ linear ou ramificado, substituído opcionalmente por um ou mais halogéneos; R₂ e R₃ independentemente representam hidrogénio, halogéneo, ou alquilo ou alcoxi C₁-C₆ linear ou ramificado, substituído opcionalmente por um ou mais halogéneos; e X representa oxigénio ou enxofre.

Quando Q é CH(R)-, R é preferencialmente hidrogénio. Q' é preferencialmente morfolin-4-ilo. X é preferencialmente oxigénio. Quando R é alquilo C₁-C₄, é preferencialmente metilo. R₂ e R₃ são preferencialmente hidrogénio. Quando qualquer de R₁, R₂, R₃ ou um seu substituinte é halogéneo, é preferencialmente flúor, cloro ou bromo. Quando qualquer de R₁, R₂ ou R₃ é alquilo é mais preferencialmente alquilo C₁-C₄, em particular metilo, etilo, n- ou isopropilo, n-, iso ou tert-butilo. Quando qualquer de R₁, R₂ ou R₃ é alcoxi, é mais preferencialmente alcoxi C₁-C₄, em particular metoxi, etoxi, propoxi e butoxi. Quando o grupo alquilo ou alcoxi é substituído por halogéneo é preferencialmente por substituído, por exemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi e pentafluorometoxi.



Um grupo de compostos preferido da presente invenção é o daqueles de fórmula (I) no qual R_1 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fenilo, trifluorometilo ou trifluorometoxi.

Outros grupos de compostos preferidos da presente invenção são os da fórmula (I) em que R_2 e R_3 são hidrogénio e R_1 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo ou trifluorometoxi.

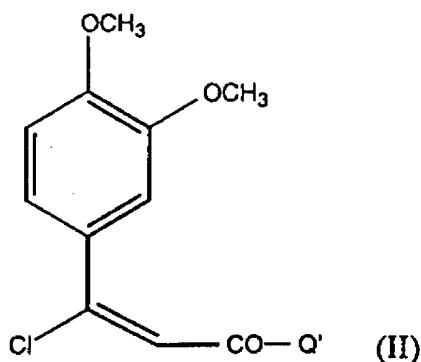
Compostos especialmente preferidos são:

3-(4-clorobenziloxi)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona quer como isómero E ou Z, quer como uma mistura compreendendo o isómero E e Z;

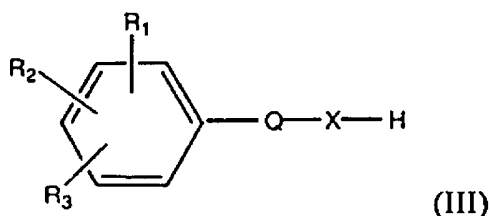
3(4-i-propilbenziloxi)-3-3(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona, quer como isómero E ou Z, quer como uma mistura compreendendo o isómero E e Z.

Os compostos de fórmula I podem existir na forma de cis e trans isómeros (formas E e Z). A síntese dos novos compostos leva a misturas E/Z. Sob a influência da luz, é formado um equilíbrio do isómero E e do isómero Z. A proporção E/Z pode ser determinada por espectroscopia de RMN. Todas as definições e reivindicações aqui contidas são dirigidas aos isómeros puros, bem como às suas misturas, a menos que se faça referência em contrário.

Para preparar o composto de fórmula I, o material de partida preferido é o composto de fórmula II:



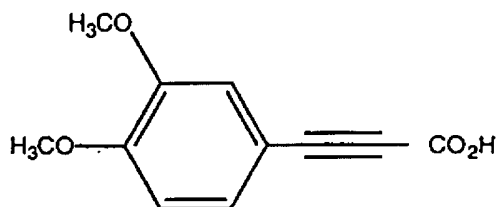
em que Q' é definido como acima, que é feito reagir com um álcool ou tiol de fórmula III:



em que R₁, R₂, R₃, Q e X são como definidos acima, na forma do seu sal de metal alcalino, por exemplo o seu sal de sódio. A reacção é levada a cabo preferencialmente num solvente inerte aos compostos a ser feitos reagir sob as condições de reacção (por exemplo, álcoois inferiores ou outros solventes polares tais como dimetilformamida ou misturas de tais solventes) a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura da reacção. O produto da reacção pode ser isolado através dos métodos habituais, por exemplo através de cromatografia, que pode também ser usada para o isolamento dos isómeros E e Z.

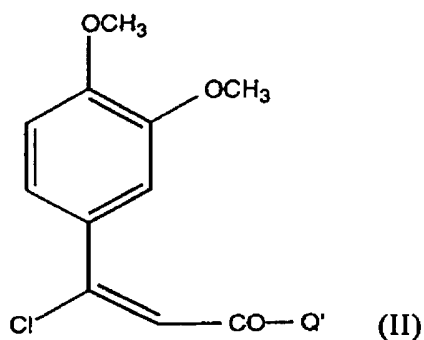
Os compostos de fórmulas II e III são conhecidos ou podem, por outro lado, ser preparados por métodos conhecidos da técnica anterior. Assim sendo, os compostos de fórmula II podem ser preparados fazendo reagir 3,4-dimetoxibenzaldeído com uma solução preparada a partir de hidreto de sódio e éster trietílico de ácido fosfonoacético em tetra-hidrofurano. O derivado de ácido acrílico resultante é feito reagir com bromo para dar éster etílico de ácido 2,3-

dibromo-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico, que é tratado com hidróxido de potássio em etanol para formar o ácido propinóico correspondente de fórmula:

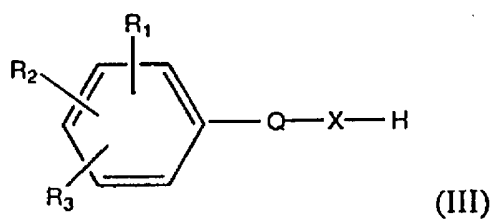


Este ácido é tratado com excesso de cloreto de tionilo. O cloreto de tionilo remanescente é removido e o produto resultante é feito reagir com um composto de fórmula H-Q', por exemplo morfolina, para dar o composto de fórmula II.

Deste modo, de acordo com outra forma de realização da presente invenção, é fornecido um processo para preparar o composto de fórmula (I) que compreende fazer reagir um composto de fórmula (II):



em que Q' é definido como acima, com um álcool ou tiol de fórmula (III):





em que R_1 , R_2 , R_3 , Q e X são como definidos acima, na forma de um sal de metal alcalino, para formar quer um isómero E quer um isómero Z, ou uma mistura compreendendo o isómero E ou Z; e opcionalmente isolar o isómero E ou Z ou a mistura.

Os compostos da invenção são excelentes fungicidas, especialmente para o controlo de fungos fitopatogénicos, por exemplo Oomicetos, na agricultura. São particularmente úteis para o controlo da *Phytophthora infestans* e *Plasmopara viticola* (míldio felpudo das uvas). Devido à excelente tolerância das plantas, os compostos podem ser usados em todo o cultivo de plantas em que a infecção pelos fungos controláveis não é desejada. A ausência de fitotoxicidade das colheitas-alvo nas taxas de controlo de fungos é um aspecto da presente invenção.

Por conseguinte, de acordo com outra forma de realização da presente invenção, é fornecida uma composição fungicida que compreende um composto de fórmula (I) como definido acima e um veículo aceitável para a agricultura.

De acordo com mais uma forma de realização da presente invenção, é fornecido um método para combater fungos num local que compreende tratar o local com uma quantidade eficaz do composto de fórmula (I) como é definido aqui.

A referida composição fungicida pode conter um ou mais compostos da presente invenção. Preferencialmente, pelo menos um veículo da composição fungicida da presente invenção é um agente tensioactivo. Por exemplo, a composição pode conter pelo menos dois veículos, pelo menos um dos quais é um agente tensioactivo.



Os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser aplicados como material técnico, no entanto, os referidos compostos são preferencialmente aplicados como uma composição compreendendo, além dos compostos de fórmula I, adjuvantes e auxiliares que são conhecidos para fins de formulação e são incorporados por exemplo em concentrados em emulsão, soluções que podem ser aspergidas directamente ou diluídas, emulsões diluídas, pós passíveis de serem molhados, pós solúveis, poeiras, granulados, microencapsulados, através de procedimentos já bem estabelecidos. A forma de aplicação tal como aspergir, atomizar, dispersar, verter, pode ser escolhida como as composições, de acordo com os objectivos desejados e as circunstâncias existentes.

Como é contemplado, os compostos de fórmula I podem ser formulados ou aplicados, quer por si sós quer em combinação, com um ou mais pesticidas ou reguladores de crescimento das plantas. Os pesticidas usados em combinação podem ser herbicidas, insecticidas ou outros fungicidas, ou uma combinação destes. Quando os compostos de fórmula I são aplicados em combinação com outro pesticida ou pesticidas, podem ser aplicados simultaneamente ou a seguir a estes. Entre os fungicidas disponíveis que podem ser usados em combinação com os compostos de fórmula I estão o 4,6-dinitro-*o*-cresol, benalaxil, benomil, captafol, captan, carbendazim, clorotalonil, cobre, cimoxanil, diclofuanid, diclone, difenoconazole, dimetomorf, diniconzole, dinocap, ditianon, fenciclonil, fenpropimorf, himexazol, imazalil, cresoxim-metil, azoxistrozina, fenpropidina, tridemorf, pirimetanil, ciprodinil, fluazinam, iprodiona, isoprotiolano, casugamicina, mancozeb, mepronil, óxido mercúrico, oxadixil, ácido oxolínico, penconazole, propineb, pirifeno, tiabendazole, tiram, tolclofosmetil, triadimefon, triflumizole, triforina, validamicina A, vinclozolina, zineb, ziram, e outros semelhantes. As composições fungicidas da invenção podem ser



preparadas através de procedimentos já bem estabelecidos, por exemplo mistura intensiva e/ ou moagem dos ingredientes activos com outras substâncias, tais como agentes de enchimento, solventes, veículos sólidos, e opcionalmente compostos tensioactivos (tensídeos). Os solventes podem ser hidrocarbonetos aromáticos, preferencialmente as fracções C₈ a C₁₂, por exemplo xilenos ou misturas de xilenos, naftalenos substituídos, ésteres de ácidos ftálico, tais como ftalato de dibutilo ou dioctilo, hidrocarbonetos alifáticos, por exemplo ciclohexano ou parafinas, álcoois e glicóis, bem como os seus éteres ou ésteres, por exemplo etanol, éter mono- e dimetílico de etilenoglicol, cetonas tais como ciclohexanona, solventes fortemente polares tais como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, alquilformamidas, óleos vegetais epoxidados, por exemplo óleo de coco ou de soja epoxidado, água.

Veículos sólidos, que podem ser usados para poeiras ou pós dispersáveis, podem ser agentes de enchimento minerais, tais como calcite, talco, caulino, montmorilonite, atalpulgite. As propriedades físicas podem ser melhoradas por adição de gel de sílica altamente disperso ou polímeros altamente dispersos. Os veículos para granulados podem ser material poroso, por exemplo pedra-pomes, tijolo partido, sepiolite, bentonite, e os veículos não sorventes podem ser calcite ou areia. Adicionalmente, pode ser usada uma multiplicidade de materiais pré-granulados inorgânicos ou orgânicos, tais como dolomite ou resíduos de plantas esmagados.

As substâncias tensioactivas adequadas podem ser não ionogénicas, tensídeos aniónicos ou catiónicos com boas propriedades de dispersão, emulsão e humedecimento, dependendo da natureza do composto de enoléter a ser formulado. Os tensídeos também podem significar misturas de tensídeos. Os tensídeos adequados podem ser os chamados sabões solúveis em água, bem como compostos tensioactivos sintéticos solúveis em água. Os sabões são geralmente



sais alcalinos, alcalino-terrosos ou sais de amónio substituído opcionalmente de ácidos gordos superiores (C₁₀-C₂₀), por exemplo os sais de sódio ou potássio de ácido oleico ou esteárico ou de misturas de ácidos gordos naturais que são preparados, por exemplo, a partir de óleo de coco ou de sebo. Além disso, podem ser usados sais de metil-aurina de ácidos gordos. No entanto, são preferencialmente usados os chamados tensídeos sintéticos, em especial os sulfonatos gordos, sulfatos gordos, derivados de benzimidazole sulfonados ou alquil-aril-sulfonatos. Os sulfatos gordos ou sulfonatos gordos são normalmente usados como sais alcalinos, alcalino-terrosos ou de amónio substituído opcionalmente e têm uma porção alquilo de 8 a 22 átomos de carbono, pelo que alquilo significa também a porção alquilo de resíduos acilo, tal como o sal de sódio ou cálcio de ácido ligninossulfónico, de dodecilate de ácido sulfúrico ou de uma mistura de álcoois gordos preparada a partir de ácidos gordos naturais. Isto inclui também os sais de ésteres de ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos e aductos de álcoois gordos e óxido de etileno. Os derivados de benzimidazole sulfonados contêm preferencialmente 2 resíduos de ácido sulfónico e um resíduo de ácido gordo com de 8 a 22 átomos de carbono. Os alquil-aril-sulfonatos são, por exemplo, os sais de sódio, cálcio ou trietilamónio de ácido dodecilbenzeno-sulfónico, de ácido dibutilnaftalenossulfónico ou de um condensado de ácido naftalenossulfónico e formaldeído. Para além disso, podem ser usados fosfatos, tais como os sais do éster de ácido fosfórico de um aducto de p-nonilfenol-(4-14)-óxido de etileno ou fosfolípidos. Os agentes tensioactivos não iónicos são preferencialmente derivados de éter poliglicólico de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos, ácidos gordos saturados ou não saturados e alquilfenóis, que têm de 3 a 10 grupos de éter glicólico e de 8 a 20 átomos de carbono no resíduo hidrocarboneto (alifático) e de 6 a 18 átomos de carbono no resíduo alquilo dos alquilfenóis. Outros tensídeos não iónicos adequados são os de 20 a 250 grupos de éter de etilenoglicol solúveis em água contendo poliaductos de óxido de etileno e prolipropilenoglicol, etilenodiaminopolipropilenoglicol e alquilpolipro-



pilenoglicol com de 1 a 10 átomos de carbono na porção alquilo, as substâncias normalmente contêm de 1 a 5 unidades de etilenoglicol por unidade de propilenoglicol. Exemplos de tensídeos não iônicos são nonilfenol-polietoxi-etanóis, éter poliglicólico de óleo de rícino, poliaductos de óxido de etileno e polipropileno, tributil-fenoxi-polietoxi-etanol, polietilenoglicol, octil-fenoxi-polietoxi-etanol. Para além disso, podem ser usados ésteres de ácidos gordos de polioxi-etileno-sorbitano, tais como trioleato de polioxi-etileno-sorbitano.

Os tensídeos catiónicos são preferencialmente sais de amónio quaternário, que têm pelo menos um resíduo alquilo com de 8 a 22 átomos de carbono e, além disso, resíduos inferiores alquilo, benzilo ou hidroxialquilo opcionalmente halogenados. Os sais são preferencialmente haletos, metilsulfatos ou alquilsulfatos, por exemplo cloreto de estearil-trimetil-amónio ou brometo de benzil-bis(2-cloroetil)-etil-amónio.

Os tensídeos geralmente usados para composições da invenção são revelados em publicações como:

"McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, NJ, EUA 1981;

H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2ª edição, C. Hanser, Munique, Viena, 1981;

M. e J. Ash, "Encyclopedia of Surfactants", vol. I - III, Chemical Publishing Co., Nova Iorque, NY, EUA 1980-1981.

As composições pesticidas da invenção podem compreender de 0,1% a 95%, preferencialmente de 0,1% a 8 % de pelo menos um composto de fórmula I ou Ia, de 1% a 99,9% de um adjuvante sólido ou líquido e de 0% a 25%, preferencialmente de 0,1 % a 25 %, de um tensídeo.



Exemplos de composições de acordo com a invenção são:

Concentrados em Emulsão:

Ingrediente activo: de 1% a 20%, preferencialmente de 5% a 10%
Substância tensioactiva: de 5% a 30%, preferencialmente de 10% a 20%
Veículo líquido: de 50% a 94%, preferencialmente de 70% a 85%

Concentrados em Suspensão:

Ingrediente activo: de 5% a 75%, preferencialmente de 10% a 50%
Água: de 94% a 24%, preferencialmente de 88% a 30%
Substância tensioactiva: de 1% a 40%, preferencialmente de 2% a 30%

Pó molhável:

Ingrediente activo: de 0,5% a 90%, preferencialmente de 1% a 80%
Substância tensioactiva: de 0,5% a 20%, preferencialmente de 1% a 15%
Veículo sólido: de 5% a 95%, preferencialmente de 15% a 90%

Poeiras:

Ingrediente activo: de 0,1% a 10%, preferencialmente de 0,1% a 1%
Veículo sólido: de 99,9% a 90%, preferencialmente de 99,9% a 99%

Granulados:

Ingrediente activo: de 0,5% a 30%, preferencialmente de 3% a 15%
Veículo sólido: de 99,5% a 70%, preferencialmente de 97% a 85%

As composições fungicidas podem ser fabricadas e comercializadas numa forma concentrada, apesar de o consumidor final empregar, de uma maneira geral, uma composição diluída. As composições podem ser diluídas para uma concentração de 0,001 % de ingrediente activo (i. a.). As doses estão geralmente na gama de 0,01 a 5 kg, preferencialmente de 0,05 a 2 kg de i. a./ha.

As composições podem também compreender outros auxiliares tais como estabilizadores, anti-espumantes, agentes controladores de viscosidade, espessantes, adesivos, fertilizantes ou outros ingredientes activos para obter efeitos especiais.

Os exemplos seguintes ilustram a preparação dos materiais de partida:

Exemplo A

Éster de etilo de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico

16,5 g (0,55 mol) de hidreto de sódio (80 %) são agitados em 500 ml de tetra-hidrofurano e são adicionados, gota a gota, 123,3 g (0,55 mol) de éster de trietilo de ácido fosfonoacético para dar uma solução límpida. Depois durante 15 minutos é adicionada uma solução de 83,1 g (0,50 mol) de dimetoxibenzaldeído em 200 ml de tetra-hidrofurano. A mistura é então agitada sob refluxo durante 30 minutos. Depois de arrefecer, a solução límpida é separada do material insolúvel, que é dissolvido em 500 ml de água e extraído duas vezes com 250 ml de tolueno. A solução de tetra-hidrofurano é evaporada até à secura e o resíduo é dissolvido no extracto de tolueno. Esta solução é lavada três vezes com água, seca e o solvente é evaporado.

Rendimento de 114,6 g (97 %), pf. 54° C.

Exemplo B

Éster de etilo de ácido 2,3-dibromo-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico

59,1 g (0,25 mol) de éster de etilo de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico são dissolvidos em 125 ml de triclorometano e arrefecidos num banho

de gelo com agitação. Durante 30 minutos é adicionada gota a gota, e agitada durante mais 30 minutos à temperatura ambiente, uma solução de 40,0 g (0,25 mol) de bromo em 25 ml de triclorometano. O solvente é então evaporado a 45°C, o resíduo é dissolvido com aquecimento em 200 ml de ciclo-hexano.

Rendimento de 71,2 g (72 %), pf. 106,5° C.

Exemplo C

Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-inóico

A uma solução de 52,7 g (0,80 mol) de hidróxido de potássio (85%) em 300 ml de etanol e 30 ml de água são adicionados 59,4 g (0,15 mol) de éster de etilo de ácido 2,3-dibromo-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico a 25° C durante 10 minutos. A mistura é agitada sob refluxo durante 2,5 horas. O solvente é evaporado, o resíduo dissolvido em 200 ml de água e, com arrefecimento até 10°C, a solução é acidificada com ácido clorídrico 2 N. Os cristais resultantes são filtrados, lavados com água e recristalizados a partir de metanol/água.

Rendimento de 19,2 g (62 %), pf. 155° C (decomp.).

Exemplo D

3-Cloro-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona

20,6 g (0,1 mol) de ácido 3-(3,4-Dimetoxifenil)prop-2-inóico e 36 ml (0,5 mol) de cloreto de tionilo são agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. O cloreto de tionilo em excesso é evaporado e o resíduo é dissolvido em 50 ml de tolueno. Esta solução é adicionada sob arrefecimento por gelo e agitação a uma solução de 50 ml de piridina e 10,9 g (0,125 mol) de morfolina em 100 ml de tolueno. Depois de 10 minutos de nova agitação à temperatura ambiente a mistura é aquecida a 90° C durante 10 minutos. A mistura é arrefecida



e depois extraída duas vezes com 250 ml de ácido clorídrico 2 N e uma vez com água, depois seca e evaporada. O composto resultante é purificado através de cromatografia de coluna "flash" usando como eluente 1000 ml de tolueno/acetona (10 e 20% de acetona). As fracções com valor de Rf de 0,52 e 0,43 em TLC (tolueno/acetona na proporção de 7:3) são reunidas e o solvente é evaporado. Rendimento de 12,4 g (40 %), de um óleo amarelo (mistura de ambos os isómeros).

A presente invenção é ilustrada mas não limitada pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1

3-(4-Clorobenziloxi)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona

0,3 g (10 mmol) de hidreto de sódio (80 %) são agitados em 15 ml de tetra-hidrofurano e 1,42 g (10 mmol) de álcool 4-clorobenzílico em 10 ml de tetra-hidrofurano são adicionados gota a gota. A solução límpida resultante é evaporada até à secura e é adicionada uma solução de 2,02 g (6,5 mmol) de 3-cloro-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona em 25 ml de dimetilformamida. A mistura é agitada a 90° C durante 20 horas. O solvente é então evaporado e o resíduo chocalhado com tolueno/água. A fase orgânica é separada, lavada com água, seca e purificada sobre uma coluna "flash" com 40 g de gel de sílica. A eluição é levada a cabo com tolueno contendo 10, 20 e 30% de acetona. As fracções com os valores de Rf de TLC de 0,45 e 0,31 (tolueno/acetona numa proporção de 7:3) são recolhidas e evaporadas.

Rendimento de 2,45 g (90 %) de um óleo, que cristaliza lentamente.

Pf. 92-105° C (proporção de isómeros de 64/36); pf. de 123° C (isómero E).

Exemplo 2

3-(4-Clorobenzilsulfanil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona

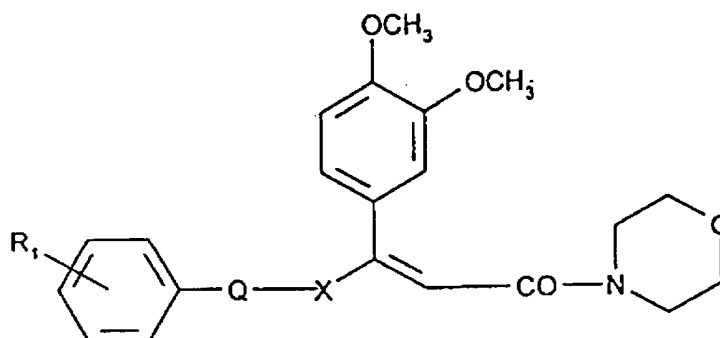
3,17 g (20 mmol) de 4-clorobenzilmercaptano são dissolvidos em 20 ml de metanol contendo 3,60 g (20 mmol) de metilato de sódio (30 %), aquecidos até 50° C e depois evaporados. É adicionada uma solução de 4,68 g (15 mmol) de 3-cloro-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona em 20 ml de dimetilformamida. No fim da reacção exotérmica a solução é agitada a 100°C durante 1 hora e o solvente é evaporado. O resíduo é chocalhado com tolueno/água, a fase orgânica é lavada com água, seca e o produto da reacção é purificado por cromatografia de coluna "flash" (150 g de gel de sílica); eluição com 1000 ml de tolueno contendo 10 e 20% de acetona. As fracções com valores de R_f de TLC de 0,45 e 0,38 (tolueno/acetona numa proporção de 7:3) são recolhidas e evaporadas.

Rendimento de 4,1 g (63 %) de um óleo incolor (proporção de isómeros de 45/55).

Os compostos listados nas TABELAS 1 a 3 abaixo, podem ser preparados de forma análoga aos exemplos acima.

TABELA 1

Compostos de fórmula I, em que R₂ e R₃ são hidrogénio, e Q' é morfolin-4-ilo:



No.	Q - X	R ₁	Proporção E/Z ou Proporção Z/ E	pf.[° C]
1	CH ₂ -S	H	30/ 70	óleo amarelo vivo
2	CH ₂ -O	4-C ₆ H ₅		óleo
3	CH ₂ -O	4-i-C ₃ H ₇		óleo
4	CH(C ₆ H ₅)-O	H		104-10
5	CH ₂ -CH ₂ -O	H	30/ 70	óleo amarelo vivo
6	CH ₂ -CH ₂ -S	H	45/ 55	óleo amarelo vivo
7	CH(CH ₃)-O	H		óleo
8	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O	H	33/ 67	óleo amarelo vivo
9	CH ₂ -O	H		
10	CH ₂ -O	2-Cl		
11	CH ₂ -O	3-Cl		
12	CH(CH ₃)-O	4-Cl		
13	CH ₂ -O	4-F		
14	CH ₂ -O	4-Br		
15	CH ₂ -O	4-I		
16	CH ₂ -O	3-OCH ₃		
17	CH ₂ -O	4- OCH ₃		
18	CH ₂ -O	4- OC ₂ H ₅		
19	CH ₂ -O	4-O-n-C ₃ H ₇		
20	CH ₂ -O	4-O-n-C ₄ H ₉		
21	CH ₂ -O	4-OCF ₃		
22	CH ₂ -O	4-CF ₃		
23	CH ₂ -O	4-CH ₃		
24	CH ₂ -O	4-C ₂ H ₅		
25	CH ₂ -O	4-n-C ₃ H ₇		

TABELA 1

continuação

No.	Q - X	R ₁	Proporção E/ Z ou proporção Z/ E	Pf. [° C]
26	CH ₂ -O	4-n-C ₄ H ₉		
27	CH ₂ -O	2-CH ₃		
28	CH ₂ -O	4-i-C ₄ H ₉		
29	CH ₂ -O	4-t- C ₄ H ₉		
30	CH ₂ -O	4-O-i-C ₃ H ₇		
31	CH ₂ -O	4-O-C ₂ H ₅		
32	CH ₂ -S	4-O-i-C ₄ H ₉		
33	CH ₂ -O	4-O-t-C ₄ H ₉		
34	CH ₂ -S	4-O-n-C ₃ H ₇		
35	CH ₂ -S	4-O-i-C ₃ H ₇		
36	CH ₂ -S	4-n-C ₄ H ₉		
37	CH ₂ -S	4-i-C ₄ H ₉		
38	CH ₂ -S	4-t-C ₄ H ₉		
39	CH ₂ -S	4-OCH ₃		
40	CH ₂ -S	4-F		
41	CH ₂ -S	4-Br		
42	CH ₂ -S	4-C ₆ H ₅		
43	CH ₂ -S	4-CH ₃		
44	CH ₂ -S	4-C ₂ H ₅		
45	CH ₂ -S	2-Cl		
46	CH ₂ -S	3-Cl		
47	CH ₂ -S	2-OCH ₃		
48	CH ₂ -S	4-n-C ₃ H ₇		

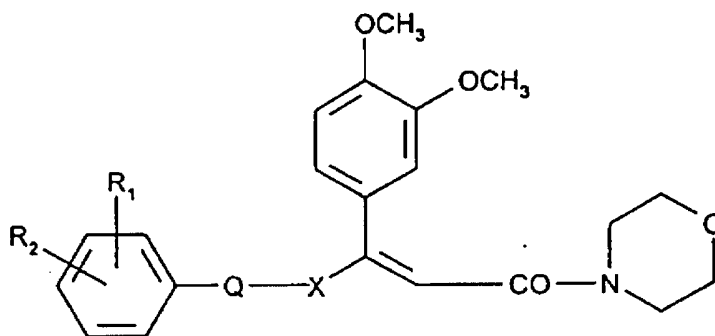
TABELA 1

continuação

No.	Q - X	R ₁	Proporção E/ Z ou proporção Z/ E	Pf. [° C]
49	CH ₂ -S	4-i-C ₃ H ₇		
50	CH ₂ -S	4-CF ₃		
51	CH ₂ -S	4-OCF ₃		
52	CH ₂ -S	4-O-n-C ₄ H ₉		
53	CH ₂ -S	4-O-i-C ₄ H ₉		
54	CH ₂ -S	4-O-t-C ₄ H ₉		
55	CH ₂ -S	4-I		
56	CH ₂ -O	4-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅		
57	CH ₂ -S	4-CH(CH ₃)-C ₂ H ₅		

TABELA 2

Compostos de fórmula I, em que R₃ é hidrogénio e Q' é morfolin-4-ilo:



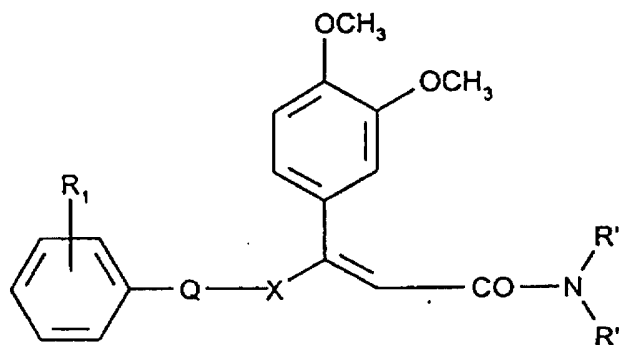
Handwritten signature or mark

No.	Q - X	R ₁	R ₂
1	CH ₂ -O	2-Cl	3-Cl
2	CH ₂ -O	2-Cl	4-Cl
3	CH ₂ -O	2-Cl	5-Cl
4	CH ₂ -O	2-Cl	6-Cl
5	CH ₂ -O	3-Cl	4-Cl
6	CH ₂ -O	3-Cl	5-Cl
7	CH ₂ -O	2-CH ₃	3-CH ₃
8	CH ₂ -O	2-CH ₃	4-CH ₃
9	CH ₂ -O	2-CH ₃	5-CH ₃
10	CH ₂ -O	2-CH ₃	4-Cl
11	CH ₂ -S	2-Cl	4-Cl

TABELA 3

Compostos de fórmula I, em que R₂ e R₃ são hidrogénio e Q' é

NR'R'':



No.	Q - X	R ₁	R'	R''
1	CH ₂ -O	H	CH ₃	CH ₃
2	CH ₂ -O	4-Cl	CH ₃	CH ₃
3	CH ₂ -O	4-C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
4	CH ₂ -O	4-CF ₃	CH ₃	CH ₃
5	CH ₂ -O	4-OCF ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
6	CH ₂ -O	H	CH ₃	C ₂ H ₅
7	CH ₂ -O	4-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
8	CH ₂ -O	4-C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
9	CH ₂ -O	4-i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
10	CH ₂ -S	4-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅
11	CH ₂ -O	4-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅

Teste Biológico

A. Determinação da concentração de inibição mínima (valor CIM)

Dez tubos de teste (16×60 mm, com tampa de alumínio, Schott, Mainz, RFA) por composto foram cheios com solução nutriente (sumo V8, 3 ml) e autoclavados. Depois de arrefecer, a solução nutriente estéril (3 ml) contendo o composto activo (200 µg/ml) foi pipetada para dentro do primeiro tubo e misturou-se. Depois, metade do conteúdo do primeiro tubo (3 ml) foi transferido para o segundo tubo, misturou-se e, de novo, metade do conteúdo deste tubo foi transferida para o terceiro e assim por diante. Por este meio, foi preparada a série seguinte de soluções de teste, como é mostrado na Tabela 4.



TABELA 4

Tubo No.	Concentração ($\mu\text{g/ml}$ de i. a.)
1	100
2	50
3	25
4	12,5
5	6,25
6	3,13
7	1,56
8	0,78
9	0,39
10	0,2

Os tubos foram inoculados transferindo tiras nutrientes de agar (5 mm de diâmetro) de uma cultura em agar de Phytophthora infestans para dentro dos tubos. Depois de um tempo de incubação de 7 dias a 18° C a avaliação foi levada a cabo por inspeção visual dos tubos de teste. A concentração mais baixa nos tubos de teste sem crescimento de micélios foi registada como concentração de inibição mínima. Os resultados são mostrados na Tabela 5 abaixo.

TABELA 5

Composto de teste (Exemplo ou TABELA/ No.)	CIM [ppm]
Exemplo 1 (proporção de isómeros de 64/ 36)	1,56
Exemplo 1 (isómero E)	0,78
T1/ 2	0,39
T1/ 3	0,39
T1/ 4	> 100
T1/ 5	12,5
T1/ 6	0,39
T1/ 7	> 100
T1/ 8	12,5

B. Avaliação da actividade protectora dos fungicidas para o controlo do míldio felpudo da uva

Plantas de uva (*Vitis vinifera*) com 2-3 folhas maduras foram usadas para o teste. Todos os compostos de grau técnico foram formulados num sistema solvente/surfactante contendo 5% de acetona, 0,05% de Tween 20 e água desionizada. Os compostos de teste formulados foram aplicados a todas as superfícies foliares até ao ponto de escorrer. Para os rastreios Primários (iniciais) foi usada uma solução de 200 ppm de i. a. Para os rastreios Secundários, foram aplicadas concentrações de 200, 50 e 12,5 ppm de i. a. As plantas foram deixadas a secar durante 2-5 horas antes da inoculação.

Um atomizador De Vilbiss manual foi usado para inocular a folhagem com uma suspensão esporângica do fungo do míldio felpudo da uva, alvejando as partes inferiores das folhas. Foi necessária uma suspensão de 1,5 ml por planta. < Plantas inoculadas foram colocadas numa câmara de humidade (22°C; 100 % de humidade relativa) durante 24 horas. As plantas foram então mudadas para a estufa. 7-10 dias depois da inoculação um período de incubação de 24 horas numa câmara de hidratação induziu a esporulação.

A avaliação foi feita usando os seguinte sistema de Classificação:

Controle da Doença

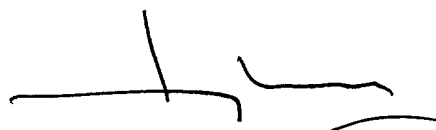
Classificação	% de Controlo
0	0
1	1 – 14
2	15 – 29
3	30 – 44
4	45 – 59
5	60 – 74
6	75 – 89
7	90 – 95
8	96 – 99
9	100
.	Classificação impossível

Os resultados da avaliação são mostrados na Tabela 6.

TABELA 6

Composto de Teste (Exemplo ou Tabela/ No.)	Classificação do Controlo da Doença		
	200 ppm	50 ppm	12,5 ppm
Exemplo 1 (proporção de isómeros de 64/ 36)	8	7	6
Exemplo 1 (isómero E)	9	9	5
Exemplo 2	5		
T 1/ 2	5		
T 1/ 3	6		
T 1/ 4	6		
T 1/ 6	4		

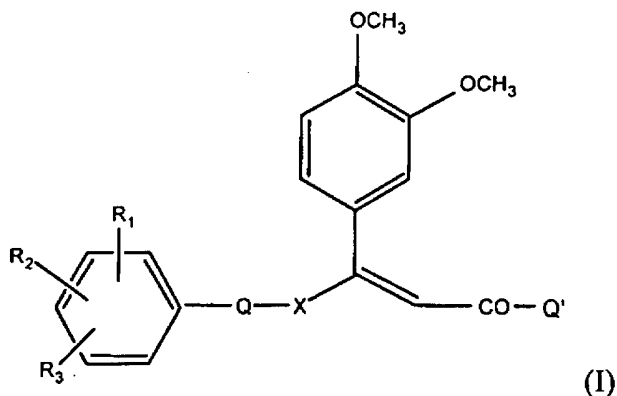
Lisboa, 28 de Junho de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I)



em que Q representa um grupo de fórmula $(CH_2)_m$, em que m é 2 ou 3, ou Q representa um grupo $CH(R)-$ em que R representa hidrogénio, fenilo ou alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado; Q' representa morfolin-4-ilo, dimetilamino, metil-etilamino ou dietilamino; R_1 representa hidrogénio, halogéneo, fenilo ou alquilo ou alcoxi C_1-C_6 linear ou ramificado substituído opcionalmente por um ou mais halogéneos; R_2 e R_3 independentemente representam hidrogénio, halogéneo ou alquilo ou alcoxi C_1-C_6 linear ou ramificado substituído opcionalmente por um ou mais halogéneos; e X representa oxigénio ou enxofre.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q' representa morfolin-4-ilo.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q representa $CH(R)-$ e R é hidrogénio.

4. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, em que X representa oxigénio.



5. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, em que R_3 é hidrogénio.

6. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, em que R_2 e R_3 são ambos hidrogénio.

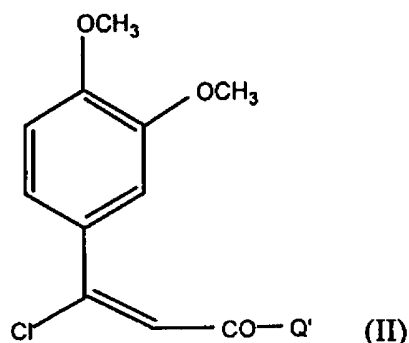
7. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, em que R_1 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , fenilo, trifluorometilo ou trifluorometoxi.

8. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3 em que R_2 e R_3 são hidrogénio e R_1 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo ou trifluorometoxi.

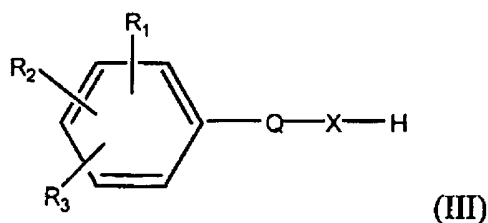
9. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é 3-(4-clorobenziloxi)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona, quer como um isómero E quer como um isómero Z, ou como uma mistura compreendendo o isómero E e Z;

10. Um composto de acordo com a reivindicação 1 que é 3(4-i-propilbenziloxi)-3-3(3,4-dimetoxifenil)-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ona, quer como um isómero E quer como um isómero Z, ou como uma mistura compreendendo o isómero E e Z.

11. Processo para preparar um composto de fórmula (I) como definido em qualquer das reivindicações de 1 a 10, que compreende fazer reagir um composto de fórmula (II):



em que Q' é definido acima, com um álcool ou tiol de fórmula (III):



em que R₁, R₂, R₃, Q e X são definidos acima, na forma de um sal de metal alcalino, para formar quer um isómero E quer um isómero Z, ou uma mistura compreendendo o isómero E ou Z ; e opcionalmente isolando o isómero E ou Z ou a mistura.

12. Um composição fungicida compreendendo um composto de fórmula I como definido em qualquer das reivindicações de 1 a 10, e pelo menos um veículo ou aditivo.

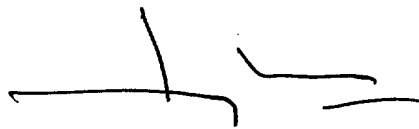
13. Um método para combater fungos num local com a exceção de um corpo humano ou animal que compreende tratar o local com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I como definido em qualquer das reivindicações de 1 a 10.

14. Um método de usar uma quantidade eficaz de um composto

de fórmula I como definido em qualquer das reivindicações de 1 a 10 compreendendo aplicar uma composição de referido composto a fungos fitopatogénicos na agricultura.

15. O método da reivindicação 14, em que os fungos fitopatogénicos são *Phytophthora infestans* ou *Plasmopara viticola*.

Lisboa, 28 de Junho de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA