

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **234967**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419451**

(22) Data zgłoszenia: **14.11.2016**

(51) Int.Cl.
C07D 413/06 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(54)

**Czwartorzędowe halogenki zawierające kation difenokonazolu
sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie jako fungicydy**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

21.05.2018 BUP 11/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

18.05.2020 WUP 05/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JULIUSZ PERNAK, Poznań, PL

AGNIESZKA BIEDZIAK, Wronki, PL

MARIUSZ KOT, Poznań, PL

PL 234967 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są czwartorzędowe halogenki zawierające kation difenokonazolu, sposób ich otrzymywania oraz zastosowania jako fungicydy.

Czwartorzędowe sole amoniowe to związki o budowie jonowej, które zawierają w cząsteczce cztery grupy organiczne, powiązane z atomami azotu. Kation azotanowy stanowi część hydrofilową, a łańcuch alkilowy hydrofobową. Te z nich, które topią się w temperaturze mniejszej niż 100°C, nazywamy cieczami jonowymi. W 1914 roku zaprezentował je światu Walden, syntezując azotan etyloamoniowy, którego temperatura topnienia wynosiła 12°C. Od tego czasu ciecze jonowe stały się przedmiotem intensywnych badań naukowców.

Do najważniejszych właściwości cieczy jonowych należy zaliczyć ich niepalność, nietłotność oraz wysoką stabilność termiczną – pozwala to na wykorzystanie związków jako nowej grupy proekologicznych rozpuszczalników. Kation związków decyduje najczęściej o właściwościach fizycznych związku takich jak gęstość, lepkość, współczynnik refrakcji światła bądź temperaturę topnienia związku. Anion natomiast warunkuje właściwości chemiczne cieczy jonowej oraz możliwą aktywność biologiczną związku – np. aniony organiczne wykazują bardzo często aktywności biobójczą lub herbicydową.

Czwartorzędowe sole amoniowe mają szerokie spektrum działania – wykazują działanie antybakteryjne i przeciwgrzybiczne, mogą również zwalczać wirusy z powłoką lipidową. Są składnikami środków do pielęgnacji włosów, leków oraz preparatów antykorozyjnych, a także stosowane są jako substancje chroniące drewno. Możemy także wyróżnić czwartorzędowe sole triazolowe, które składają się z dodatnio naładowanego atomu azotu w układzie cyklicznym oraz licznych grup węglowodorowych (polarna część związku). W pięciocząłowym pierścieniu posiada dwa atomy węgla oraz trzy atomy azotu. Dzięki temu wykazują silną aktywność biologiczną.

Jedyną substancją aktywną w Difo 250 EC, środka grzybobójczym powszechnie używanym w Polsce, jest difenokonazol. Jest to żółto-brązowe ciało stałe, które topi się w temperaturze 78–79°C. Związek ten wykazuje aktywność biologiczną na patogeny, wnika do tkanek roślinnych i jest w nich rozprzestrzeniany. Wykazuje silne działanie grzybobójcze sam lub w mieszaninie, np. z tritikonazolem, o czym napisano w patencie US 8.293.680 przez D.C. Lindholm, H.L. Ypema, N.T. Froese w 2012 roku.

Jako przykładowe czwartorzędowe halogenki zawierające kation difenokonazolu o wzorze ogólnym 1 można wymienić:

- bromek benzyldifenokonazolu,
- chlorek benzyldifenokonazolu,
- bromek decyldifenokonazolu,
- chlorek dodecyldifenokonazolu,
- bromek tetradecyldifenokonazolu,
- jodek heksadecyldifenokonazolu.

Istotą wynalazku są czwartorzędowe halogenki zawierające kation difenokonazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawnik benzyłowy lub alkilowy prostolańcuchowy z grupy: decyl lub dodecyl, lub tetradecyl, lub heksadecyl, natomiast X oznacza anion z grupy: chlorek lub bromek, lub jodek.

Sposób ich otrzymywania polega na tym, że difenokonazol o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji czwartorzędowania z halogenkiem aryłowym z grupy: 1-bromobenzył lub 1-chlorobenzył oraz halogenkiem alkilowym z grupy: 1-bromodekan lub 1-chlorododekan, lub 1-bromotetradekan, lub 1-jodoheksadekan w stosunku molowym difenokonazolu do czynnika czwartorzędującego wynoszącym od 1 : 0,9 do 1 : 1,3, korzystnie 1 : 1,05, w rozpuszczalniku organicznym z grupy: acetonitryl lub metanol, lub izopropanol, w temperaturze od 50°C do 70°C korzystnie 60°C przez czas co najmniej 24 godziny, po czym odparowuje się rozpuszczalnik, następnie pozostałość przemycza się octanem etylu lub heksanem, lub toluenem, a produkt suszy się w temperaturze 70°C pod obniżonym ciśnieniem.

Zastosowanie czwartorzędowych halogenków zawierających kation difenokonazolu, określonych jako fungicydy.

Korzystnym jest, gdy sole stosuje się w postaci czystej albo w postaci roztworów wodno-alkoholowych.

Korzystnym jest również, gdy sole stosuje się w roztworach wodno-alkoholowych o stężeniu co najmniej 0,1%.

Dzięki zastosowaniu rozwiązań opisanych w wynalazku uzyskano poniżej przedstawione efekty techniczno-ekonomiczne:

Do kolby wprowadzono 6,09 g (0,015 mola) difenokonazolu o czystości 98%, który następnie rozpuszczono w izopropanolu. Kolbę ustawiono na mieszadło magnetycznym, wprowadzono do niej 3,32 g (0,015 mola) 1-bromodekanu i pozostawiono w podwyższonej temperaturze (50°C) na okres 5 dni. Kolejno odparowano rozpuszczalnik, a następnie pozostałość przemyto trzykrotnie octanem etylu w celu usunięcia pozostałości nieprzereagowanego difenokonazolu. Produkt suszono pod obniżonym

ciśnieniem w temperaturze 70°C przez czas 20 godzin. Otrzymano 9,28 g bromku decylodifenokonazolu. Wydajność reakcji wyniosła 98%. Strukturę związku potwierdzono przeprowadzając analizę widm protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,85 (m, 3H); 1,05 (m, 2H); 1,14 (m, 2H); 1,23 (s, 12H) 3,09 (m, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,74 (m, 2H); 6,71 (m, 1H); 7,13 (m, 3H); 7,51 (m, 3H); 9,40 (m, 1H); 10,63 (m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 158,01; 154,15; 144,49; 144,30; 132,44; 132,13; 131,46; 130,65; 130,16; 129,82; 129,38; 128,49; 121,30; 120,43; 106,64; 72,69; 70,83; 55,73; 47,55; 31,28; 29,18; 29,07; 28,91; 28,84; 28,68; 28,34; 25,44; 22,09; 13,91.

Czystość otrzymanego bromku decylodifenokonazolu potwierdzono wykonując analizę elementarną.

Analiza elementarna: wartości obliczone: C 55,51%; H 6,10%; N 6,70%;

wartości zmierzone: C 55,17%; H 6,33%; N 6,92%.

Przykład 4:

Otrzymywanie chlorku dodecylodifenokonazolu

W kolbie umieszczono 8,12 g (0,02 mola) difenokonazolu o czystości 98%. Zawartość kolby rozpuszczono w metanolu. Następnie wprowadzono 4,2 g (0,02 mola) 1-chlorododekanu o czystości 98%. Kolbę pozostawiono pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 50°C na okres 7 dni. Następnie za pomocą wyparki próżniowej odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość przemywano octanem etylu w celu usunięcia nieprzereagowanych reagentów. Produkt suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 70°C przez okres 24 godzin. Otrzymano 11,94 g produktu. Wydajność reakcji wyniosła 98%. Strukturę związku potwierdzono przeprowadzając analizę widm protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,84 (m, 3H); 1,04 (m, 2H); 1,11 (m, 2H); 1,23 (s, 16H) 3,08 (dt, J = 7,57; 15,02Hz, 1H); 4,05 (m, 2H); 5,01 (m, 2H); 6,71 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 7,13 (m, 3H); 7,48 (m, 3H); 9,43 (m, 1H); 10,68 (m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 157,81; 155,15; 144,49; 143,30; 131,44; 131,13; 130,46; 129,65; 129,16; 128,82; 128,38; 127,49; 120,30; 119,43; 105,64; 73,69; 70,83; 53,61; 47,57; 31,30; 29,17; 29,05; 29,01; 28,96; 28,86; 28,72; 28,60; 28,34; 28,04; 25,23; 22,10; 13,93.

Czystość otrzymanego chlorku dodecylodifenokonazolu potwierdzono wykonując analizę elementarną.

Analiza elementarna: wartości obliczone: C 60,93%; H 6,93%; N 6,88%;

wartości zmierzone: C 61,14%; H 6,79%; N 6,62%.

Przykład 5:

Otrzymywanie bromku tetradecylodifenokonazolu

W kolbie umieszczono 8,12 g (0,02 mola) difenokonazolu o czystości 98%, Zawartość kolby rozpuszczono w metanolu, po czym wprowadzono 5,55 g (0,02 mola) 1-bromotetradekanu. Kolbę pozostawiono pod chłodnicą zwrotną w czaszy grzewczej ogrzanej do temperatury 60°C na czas 7 dni. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość przemyto pięciokrotnie heksanem w celu usunięcia nieprzereagowanych reagentów. Produkt suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 70°C przez okres 24 godzin. Otrzymano 12,50 g produktu. Wydajność reakcji wyniosła 92%. Strukturę związku potwierdzono przeprowadzając analizę widm protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,83 (m, 3H); 1,05 (m, 2H); 1,13 (m, 2H); 1,23 (s, 20H) 3,05 (dt, J = 7,47; 16,02Hz, 1H); 4,04 (m, 2H); 5,03 (m, 2H); 6,70 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,48 (m, 3H); 9,38 (m, 1H); 10,52 (m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 157,61; 155,85; 145,19; 144,75; 132,30; 132,85; 131,71; 130,96; 130,43; 129,45; 129,56; 128,75; 121,33; 120,14; 106,87; 72,10; 70,47; 53,51; 47,77; 31,35; 29,14; 29,08; 29,11; 28,96; 28,86; 28,83; 28,72; 28,60; 28,34; 28,04; 27,95; 25,23; 22,10; 13,98.

Czystość otrzymanego bromku tetradecylodifenokonazolu potwierdzono wykonując analizę elementarną.

Analiza elementarna: wartości obliczone: C 65,66%; H 7,68%; N 6,96%;

wartości zmierzone: C 65,83%; H 7,91%; N 7,13%.

Przykład 6:

Otrzymywanie jodku heksadecylodifenokonazolu

Do kolby wprowadzono 6,09 g (0,015 mola) benzylodifenokonazolu o czystości 98%, który następnie rozpuszczono w acetonitrylu. Kolbę ustawiono na mieszadle magnetycznym i wprowadzono do niej 5,28 g (0,015 mola) 1-jodoheksadecylu, po czym zawartość pozostawiono na mieszadle w temperaturze 60°C na okres 4 dni. Kolejno odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość przemyto toluenem. Produkt suszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 70°C przez czas 20 godzin. Otrzymano 10,23 g

jodku heksadecylodifenokonazolu. Wydajność reakcji wyniosła 90%. Strukturę związku potwierdzono przeprowadzając analizę widm protonowego oraz węglowego magnetycznego rezonansu jądowego:

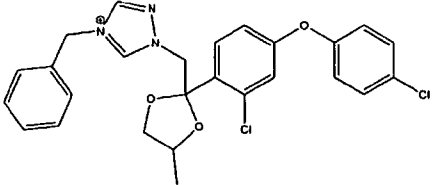
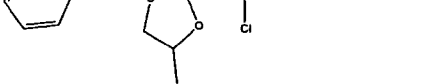
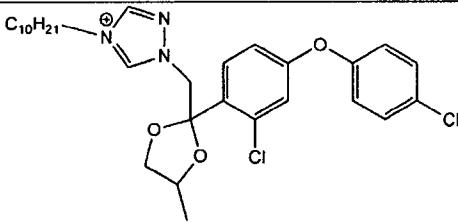
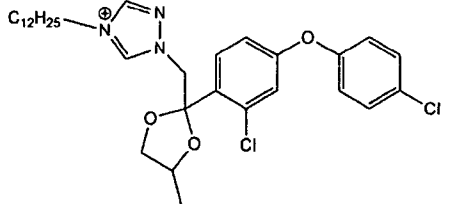
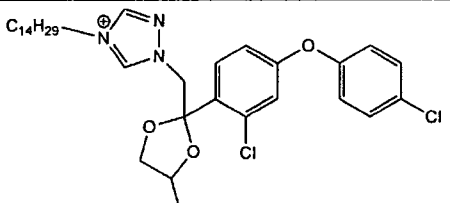
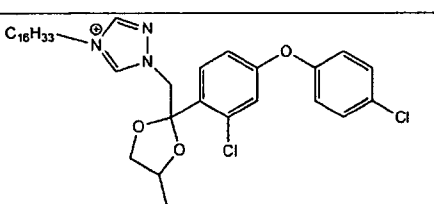
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 0,84 (m, 3H); 1,05 (m, 2H); 1,13 (m, 2H); 1,23 (s, 24H) 3,03 (dt, $J = 7,47$; 16,02Hz, 1H); 4,05 (m, 2H); 5,05 (m, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,49 (m, 3H); 9,42 (m, 1H); 10,60 (m, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 157,81; 155,75; 145,29; 144,65; 132,34; 132,82; 131,70; 130,89; 130,43; 129,45; 129,56; 128,75; 121,33; 120,14; 106,87; 72,10; 70,47; 53,51; 47,77; 31,35; 29,14; 29,08; 29,11; 28,96; 28,86; 28,83; 28,72; 28,60; 28,34; 28,04; 27,95; 25,23; 22,13; 14,10.

Czystość otrzymanego jodku heksadecylodifenokonazolu potwierdzono wykonując analizę elementarną.

Analiza elementarna: wartości obliczone: C 59,07%; H 7,08%; N 5,91%;
wartości zmierzone: C 59,36%; H 7,34%; N 5,69%.

W tabeli 1 przedstawiono syntezę protonowych soli difenokonazolu.

Tabela 1

Lp	K^+	A^-	Nazwa	Wydajność reakcji [%]	t.t. [°C]
1		Br^-	[BDFC][Br]	97	175-176
2		Cl^-	[BDFC][Cl]	98	180-182
3		Br^-	[$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{DFC}$][Br]	98	*
4		Cl^-	[$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{DFC}$][Cl]	98	*
5		Br^-	[$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{DFC}$][Br]	92	*
6		I^-	[$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{DFC}$][I]	90	*

*ciecz o wysokiej gęstości oraz lepkości

Przykładowe zastosowanie:

Zastosowanie czwartorzędowych soli zawierających kation difenokonazolu oraz anion halogenkowy jako fungicydy.

Oznaczenie biologicznej aktywności wobec grzybów patogenicznych:

Otrzymane sole testowano wobec czterech gatunków grzybów: *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum* i *Microdochium nivale* (kolekcja IOR-PIB).

Badane halogenki rozpuszczano w 4 cm³ 96% alkoholu etylowego, a następnie dodawano do sterylnego podłoża (PDA – Potato Dextrose Agar, Difco™), podgrzanego do 50°C. Stężenie preparatów w podłożu ustalono na 10, 100 i 1000 ppm (kationu – odpowiedzialnego za działanie fungistatyczne oraz substancji aktywnej zawartej w środku porównawczym Tebu 250 EW. Płynne podłoże zawierające pochodne difenokonazolu wylano na płytki Petriego (ø 50 mm). Krążki badanego grzyba o średnicy 4 mm wykładano na środek płytki. Na płytkach kontrolnych grzyby rosły na pożywce z dodatkiem alkoholu etylowego. Badane preparaty porównywano do fungicydu Tebu 250 EW zawierającego tebukonazol jako substancję aktywną. Płytki inkubowano w temperaturze pokojowej około 21°C, aż grzybnia w kontroli osiągnęła brzeg płytki. Następnie mierzono średnicę grzybni odejmując od pomiaru początkową średnicę krążka z grzybem 4 mm. Dla każdego obiektu wykonano 3 powtórzenia. Rezultaty poddano analizie Student-Newman-Keuls wyznaczając istotną różnicę pomiędzy kontrolą a próbami z dodatkiem preparatów.

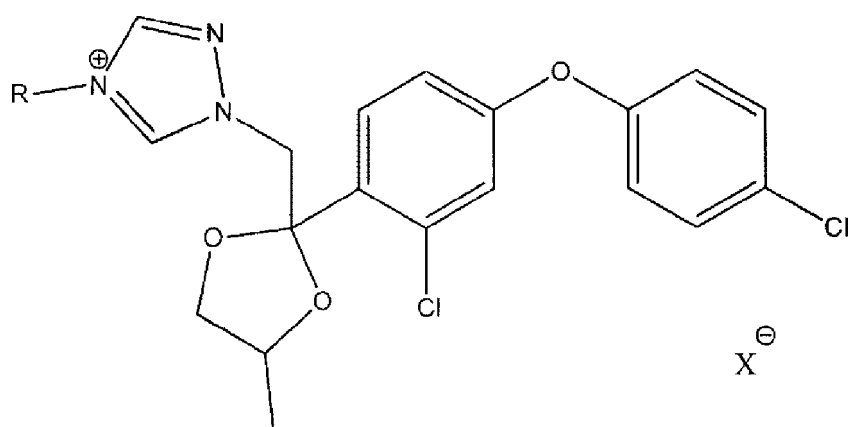
Wyniki:

Aktywność grzybobójcza, w warunkach *in vitro*, w stosunku do sprawców chorób roślin uzależniona była od zastosowanego preparatu, jego stężenia, jak również od gatunku grzyba. Dla grzybów *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea* i *Microdochium nivale* wszystkie badane czwartorzędowe halogenki stosowane w stężeniach w stężeniu 100 i 1000 ppm wykazały bardzo wysoką aktywność fungistatyczną. Najmniej wrażliwy na badane czwartorzędowe halogenki okazał się grzyb *Fusarium culmorum*, a najbardziej wrażliwym był grzyb *Botrytis cinerea*.

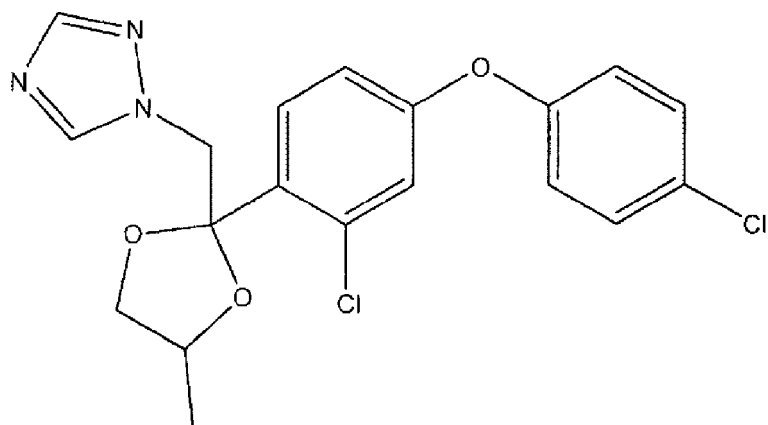
Zastrzeżenia patentowe

1. Czwartorzędowe halogenki zawierające kation difenokonazolu o wzorze ogólnym **1**, w którym R oznacza podstawnik benzyłowy lub alkilowy prostolańcuchowy z grupy: decyl lub dodecyl, lub tetradecyl, lub heksadecyl, natomiast X oznacza anion z grupy: chlorek lub bromek, lub jodek.
2. Sposób otrzymywania czwartorzędowych halogenków z kationem difenokonazolu określonych w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że difenokonazol o wzorze ogólnym **2** poddaje się reakcji czwartorzędowania z halogenkiem aryłowym z grupy: 1-bromobenzyl lub 1-chlorobenzyl oraz halogenkiem alkilowym z grupy: 1-bromodekan lub 1-chlorododekan, lub 1-bromotetradekan, lub 1-jodoheksadekan w stosunku molowym difenokonazolu do czynnika czwartorzędującego wynoszącym od 1 : 0,9 do 1 : 1,3, korzystnie 1 : 1,05, w rozpuszczalniku organicznym z grupy: acetonitryl lub metanol, lub izopropanol, w temperaturze od 50°C do 70°C korzystnie 60°C przez czas co najmniej 24 godziny, po czym odparowuje się rozpuszczalnik, następnie pozostałość przemywa się octanem etylu lub heksanem, lub toluenem, a produkt suszy się w temperaturze 70°C pod obniżonym ciśnieniem.
3. Zastosowanie czwartorzędowych halogenków zawierających kation difenokonazolu, określonych zastrzeżeniem 1, jako fungicydy.
4. Zastosowanie według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że sole stosuje się w postaci czystej.
5. Zastosowanie według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że sole stosuje się w postaci roztworów wodno-alkoholowych.
6. Zastosowanie według zastrz. 5, **znamiennie tym**, że sole stosuje się w roztworach wodno-alkoholowych o stężeniu co najmniej 0,1%.

Rysunki



Wzór 1



Wzór 2