

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199059 B

(51) Int. Cl.⁵

A 01 N 37/46
C 07 C 233/69
C 07 D 213/06

(22) Bejelentés napja: 1985.01.18. (21) 211/85

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(8401410) 1984.01.19. GB

(40) Közzététel napja: 1985.09.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.01.29.

(72) Feltalálók:

CROWLEY Patrick Jelf,
SHEPHARD Margaret Claire,
Bracknell, Berkshire, (GB)

(73) Szabadalmaz:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES
PIC, London, (GB)

(54) HATÓANYAGKÉNT BENZAMID-VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ FUNGICID KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS A HATÓANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

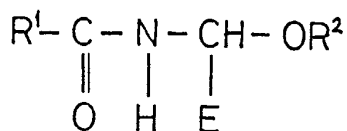
A találmány szerinti fungicid készítmények hatóanyagokként 0,004-60 tömeg% (I) általános képletű benzamid-származékokat vagy azok tautomer módosulatait tartalmazzák - a képletben

R¹ monohalogén-fenil- vagy monohalogén-piridil-csoportot jelent,

R² 3-6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és E -CN, -CONH₂ vagy -CSNH₂ csoportot jelent -

hordozó- vagy hígítóanyagokkal és adott esetben felületaktív anyagokkal együtt.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.



(I)

111 100000 D

A találmány hatóanyagokként új benzamid-vegyületeket tartalmazó fungicid készítményekre vonatkozik. A találmány tárgya továbbá eljárás az új hatóanyagok előállítására.

Ismert, hogy egyes szubsztituált benzamid-származékok herbicid és fungicid hatással rendelkeznek. Ilyen vegyületeket ismertek többek között az 59 536, 61 836 és 76 030 sz. európai közrebocsátási irat.

Azt tapasztaltuk, hogy az ismert vegyületekhez szerkezetileg hasonló új benzamid-származékok növények gombafertőzéseinek kezelésére lényegesen hosszabb ideig tartó hatást fejtenek ki az ismert vegyületeknél.

A találmány szerinti kompozíciók hatóanyagokként (I) általános képletű benzamid-származékokat tartalmaznak - a képletben R^1 monohalogén-fenil- vagy monohalogén-piridil-csoportot jelent, R^2 3-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és E -CN, -CONH₂ vagy -CSNH₂ csoportot képvisel.

Ha az (I) általános képletű vegyületekben R^1 monohalogén-fenil-csoportot jelent, a halogénatom (például klór- vagy brómatom) célszerűen a 4-es vagy az 5-ös helyzetben kapcsolódhat a gyűrűhöz.

Az (I) általános képletű vegyületek (II) általános képletű tautomer módosulatok formájában is létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges, egymástól fizikailag megkülönböztethető módosulatait (például tautomerjét, rotációs izomerjét, geometriai vagy optikai izomerjét, kristálmódosulatait, intramolekuláris vagy intermolekuláris kötések révén kialakult módosulatait stb.) tartalmazó készítményekre kiterjed. Az (I) általános képletű vegyületek megjelölésén a leírásban és az igénypontosorozatban e vegyületek összes lehetséges módosulatait értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőit az I. táblázatban soroljuk fel.

I táblázat

A vegyület sor-száma	R^1	R^2	E	Előállítás módja	Op. °C
1.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CH	-CONH ₂	A	124-126
2.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CH	-CN	A	84-87
3.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CH	-CONH ₂	A	130-132
4.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CH	-CN	A	96-98
5.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CCH ₃	-CONH ₂	A	131-134
6.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CCH ₃	-CN	A	92-93
7.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-C(CH ₃) ₂ C≡CH	-CN	A	143-145
8.	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ C≡CH	-CSNH ₂	C	145-146
9.	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(CH ₃)C≡CH	-CN	B	80-81
10.	2-Cl-5-piridil-	-CH ₂ C≡CH	-CN	B	110-112

A találmány tárgya továbbá eljárás, az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletű vegyületek előállításának egyik módszerét az (A) reakcióvázlaton szemléltetjük. A képletekben R^1 és R^2 jelentése a fenti.

Az (A) reakcióvázlaton bemutatott szintézis első lépésében amino-acetonitrilt ismert módon R^1COCl általános képletű savkloriddal reagáltatunk. Az így kapott (III) általános képletű acil-amino-acetonitrileket a második lépésben bromozószerezrel (például jégecet jelenlétében brómmal) kezeljük. Ekkor a (IV) általános képletű bromozott származékokhoz jutunk. A bromozás során a cianocsoport hidrátálódás révén karbamoilcsoporttá alakul; így ha cianovegyületeket kívánunk előállítani, a karbamoil-származékokat a reakció későbbi szakaszában vízelvonásnak kell alávetnünk. Más oldószert felhasználásával azonban elkerülhetjük a cianocsoport átalakulását, és ekkor a reakcióvázlaton feltüntetett negyedik lépés fölöslegessé válik.

A szintézis harmadik lépésében a (IV) általános képletű bromozott vegyületeket R^2OH általános képletű alkoholokkal reagáltatva (Ia) általános képletű karbamoil-származékokká - azaz E helyén $-CONH_2$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké - alakítjuk. A reakciót előnyösen oldószert jelenlétében végezzük. A (IV) általános képletű vegyület és az oldószert esetleges reakcióinak kiküszöbölése érdekében a reakcióban aprotikus oldószereket használunk fel. A reakcióelegyhez előnyösen savmegkötőszert is adunk legalább sztöchiometrikus mennyiségben. Savmegkötőszerekként például tercier aminokat, így trietil-amin vagy piridint használhatunk. A reakció szobahőmérsékleten is könnyen végbemegy, kívánt esetben azonban a reakciót az elegy segítségével gyorsíthatjuk. A reakcióelegyet például 100 °C-ra vagy annál magasabb hőmérsékletre melegíthetjük.

A (IV) általános képletű közbenső termékek új vegyületek.

Az (A) reakcióvázlaton feltüntetett szintézis utolsó lépésében az (Ia) általános képletű karbamoil-vegyületeket vízelvonószerezrel kezelve a megfelelő (Ib) általános képletű ciano-származékokká alakítjuk. Vízelvonószereként például két mólekvalens p-toluol-szulfonil-kloridot használhatunk piridin jelenlétében (az utóbbi anyag az oldószert és a savmegkötőszert szerepét tölti be), azonban egyéb vízelvonószereket, így dimetil-formamid jelenlétében foszfor-oxi-kloridot is alkalmazhatunk. Ha reagensként p-toluol-szulfonil-kloridot használunk fel, a reakció szobahőmérsékleten is könnyen végbemegy. Megjegyezzük, hogy az (A) reakcióvázlaton bromozott vegyületeket tüntettünk fel; eljárhatunk azonban úgy is, hogy bromozószert helyett klórozószert (például klórgázt) használunk, és a (IV) általános képletű bromve-

gyületeknek megfelelő klórvegyületeket reagáltatjuk tovább.

Az (Ib) általános képletű vegyületeket a (B) reakcióvázlaton feltüntetett szintézissel is előállíthatjuk.

A szintézis első lépésében a (III) általános képletű vegyületeket aprotikus oldószertben klórozzuk vagy bromozzuk. Reagensként például tionil-kloridot vagy elemi brómot használunk fel. Az így kapott, rendkívül reakcióképes (V) általános képletű bróm- vagy klórvegyületeket bázis jelenlétében a megfelelő alkoholokkal reagáltatjuk. Ekkor az (Ib) általános képletű nitrilekhez jutunk.

Az (V) általános képletű klór- vagy bróm-nitrilek instabil vegyületek, így elkülönítésük igen nehéz. Ezeket a vegyületeket előállításuk után rövid idővel felhasználjuk. A (B) reakcióvázlaton feltüntetett szintézis második lépésében az alkoholt általában főlegesen használjuk fel. Bázisként például vízmentes kálium-karbonátot, trietil-amin vagy egyéb tercier aminokat alkalmazhatunk.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket - azaz az E csoport helyén tio-karbamoil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket - a (C) reakcióvázlaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő. A képletekben R^1 és R^2 jelentése a fenti.

Általában úgy járunk el, hogy a kiindulási nitril kevés trietil-amin katalizátort tartalmazó, például toluollal vagy piridinnel készített oldatába kén-hidrogén gázt vezetünk. Az oldat hőmérsékletét rendszerint külső hűtéssel 0-10 °C-on tartjuk. Ha a termék nem válik ki az oldatból, a terméket az oldószert eltávolításával különítjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek igen sokféle gombakártevővel szemben hatásosak. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítményeket például a következő gombafertőzések megelőzésére és kezelésére használhatjuk fel:

szőlő Plasmopara viticola-fertőzései,
burgonya és paradicsom Phytophthora infestans-fertőzései,
egyéb haszonnövények Phytophthora-fertőzései (például Phytophthora parasitica, Phytophthora cinnamoni, Phytophthora palmivora és Phytophthora capsici-fertőzések),
tököfélék Pseudoperonospora cubensis-fertőzései,
dohány Peronospora tabacina-fertőzései,
káposzta Peronospora parasitica-fertőzései,
hagyma Peronospora destructor-fertőzései,
saláta Bremia lactuca-fertőzései,
különböző haszonnövények Phytium-fertőzései,
egyéb lisztharmat- és gombafertőzések, például alma Venturia inaequalis-fertőzései (varasodás), földimogyoró Cercospora arachidicola-fertőzései, egyéb Cercospora-fertőzések, rizs Pyricularia-fertőzései, rizs Xanthomonas-fertőzései, Fusaria culmorum-fertőzések stb.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös tulajdonsága, hogy szisztemikus hatásúak, azaz a növények szövetében vándorolva a felvitel helyétől távol eső helyekre is eljutnak, és ott is képesek fungicid hatásukat kifejteni. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítményeket a növények gyökereit körülvevő talajra, a növények magvaira vagy a növények bármelyik részére felvihetjük; a növények által felvett hatóanyag a teljes növényi szövetben kifejti fungicid hatását.

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítményeket a mezőgazdaságban fungicid kompozíciókként használhatjuk fel elsősorban a növényeken és magvakon elősködő gombák irtására. A készítményeket a mezőgazdasági kezelés során a növényekre, a magvakra vagy azok környezetébe vihetjük fel. A kezeléshez szükséges hatóanyagmennyiség a hatóanyag típusától, a kezelendő növényfajtól, az irtandó gombafajtól és a környezeti tényezőktől függően változik. Az egyedi kezelésekhöz szükséges mennyiségeket szakember rutin előkísérletekkel egyszerűen meghatározhatja.

Különösen előnyösnek bizonyultak azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében E-CN vagy -CSNH₂ csoportot jelent.

Az R¹ helyén álló halogén-fenil-csoport a halogén szubsztituens elnyöösen a 3-as, 4-es vagy 5-ös helyzetben hordozhatja.

Az (I) általános képletű vegyületeket a mezőgazdaságban fungicid készítmények formájában használjuk fel. Ezek a készítmények 0,004-60 tömeg% (I) általános képletű hatóanyagot, és a hatóanyagon kívül szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat és adott esetben egy vagy több segédanyagot - előnyösen felületaktív anyagot - tartalmaznak.

A találmány szerinti készítményeket különböző módszerekkel vihetjük fel a kezelendő területekre. Így például a készítményeket a megfertőzött vagy fertőzésveszélynek kitétt növények leveleire, a talajba vagy egyéb természetközegbe, vagy a magvakra juttathatjuk. A készítményeket permetezéssel vagy beporzással vihetjük fel, vagy krém- vagy kenőcs-állagú készítményeket alkalmazhatunk. A készítményekkel a növények bármely részét (például a levelket, szárazakat, ágakat, magvakat vagy gyökereket) vagy a gyökereket körülvevő talajt kezelhetjük.

A leírásban és az igénypontosorozatban a „növény” megjelölésen a palántákat, bokrokat és fákat is értjük. A kezelés megelőző, védő és gyógyító kezelés egyaránt lehet.

Az (I) általános képletű vegyületekből a felhasználási módnak megfelelő mezőgazdasági kompozíciókat alakítunk ki.

A kompozíciók például beporzásra alkalmas porkészítmények vagy granulátumok (így hagyományos granulátumok vagy nyújtott hatóanyag-felszabadulási granulátumok) le-

hetnek. Ezek a készítmények a hatóanyagon kívül szilárd hígító- vagy hordozóanyagot, például természetes anyagokat (így kaolint, bentonitot, dolomitot, fullerföldet, gipszet, leüitt-földet, diatómaföldet, porcelánföldet, porított magnézium-oxidot, szilícium-dioxidot vagy talkumot tartalmazhatnak.

A magcsávázásra alkalmas kompozíciók a készítmény tapadását elősegítő komponenst (például ásványolajat) is tartalmazhat.

A készítmények továbbá diszpergálható porok vagy granulátumok lehetnek, amelyek a hatóanyagon és a hordozóanyagon kívül a por vagy szemcsés anyag folyadékokban való diszpergálódását elősegítő nedvesítőszereket is tartalmaznak. Ezek a készítmények töltőanyagokat és szuszpendálószereket is tartalmazhatnak.

A vizes diszperziókat vagy emulziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyag(oka)t adott esetben egy vagy több nedvesítő-, diszpergáló- vagy emulgeálószerrel tartalmazó szerves oldószerben oldjuk, majd a kapott elegyet vízhez adjuk, ami szintén tartalmazhat egy vagy több nedvesítő-, diszpergáló- vagy emulgeálószerrel. Szerves oldószerként például etilén-dikloridot, izopropanolt, propilén-glikolt, diaceton-alkoholt, toluolt, kerozint, metil-naftalint, xilolokat és triklór-etilént használhatunk fel.

A permetezéssel felviendő kompozíciók aeroszolok is lehetnek, amelyek a hatóanyagon kívül megfelelő propellenst, például fluor-triklór-metánt vagy diklór-difluor-metánt is tartalmaznak.

A készítményekhez kívánt esetben az alkalmazási célnak megfelelő sedeganyagokat, például az eloszlást, a tapadóképeséget és az esőállóságot javító anyagokat is adhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket füstölőszer hatóanyagaiként is felhasználhatjuk, továbbá műtrágyákkal (így nitrogén- vagy foszfortartalmú műtrágyákkal) is összekeverhetjük. Különösen előnyös a kizárólag műtrágya-granulátumból és (I) általános képletű vegyületből álló készítmények; ezek a készítmények az (I) általános képletű hatóanyagot a műtrágyába bekeverve vagy a műtrágya-szemcsék felületére felvive tartalmazhatják.

A folyékony készítmények például elárasztással vagy permetezéssel felvihető kompozíciók lehetnek. Ezek a kompozíciók általában a hatóanyag vizes diszperziói vagy emulziói, amelyek egy vagy több felületaktív anyagot, diszpergálószerrel vagy emulgeálószerrel is tartalmaznak. A felületaktív anyagok kationos, anionos és nemionos anyagok egyaránt lehetnek.

A kationos felületaktív anyagok közül példaként a kvaterner ammónium-vegyületeket, így acetil-trimetil-ammónium-bromidot említjük meg.

Az anionos felületaktív anyagok például a következők lehetnek: szappanok, alifás

kénsav-monoészter-sók (így nátrium-lauril-szulfát), szulfonált aromás vegyületek sói (így nátrium-dodecil-benzol-szulfonát, nátrium-, kalcium- vagy ammónium-lignin-szulfonát, butil-naftalin-szulfonát, továbbá nátrium-di és -tri-izopropil-naftalin-szulfonátok elegye).

A nemionos felületaktív anyagok például a következők lehetnek: etilén-oxid zsíralkoholokkal, így oleil-alkohollal vagy cetil-alkohollal, vagy alkil-fenollokkal, így oktil-fenollal, nonil-fenollal vagy oktil-krezollal képezett kondenzációs termékei, hosszú szénláncú zsírsavakból és hexit-anhidridekből képezett részleges észterek, az utóbbi részleges észterek etilén-oxiddal képezett kondenzációs termékei és a lecitiniek.

Szuszpendálószerkekként például hidrofilkolloidokat [így poli(vinil-pirrolidon)-t és nátrium-karboxi-metil-cellulóz-t] és növényi gumikat (így akáciagumit és tragakanta-gumit) használhatunk fel.

A vizes diszperziók vagy emulziók formájában felhasználandó készítményeket rendszerint nagy hatóanyag-tartalmú koncentrátumok formájában hozzuk forgalomba, amelyeket közvetlenül felhasználás előtt hígítunk vízzel a kívánt végső hatóanyag-tartalomra. A koncentrátumokkal szemben leggyakrabban támasztott követelmény az, hogy hosszú időn át változás nélkül tárolhatók legyenek, és tárolás után vízzel hígítva megfelelően homogén, hagyományos permetezőberendezéssel könnyen felvihető elegyeket képezzenek. A koncentrátumok rendszerint 10-60 tömeg%, előnyösen 25-60 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A vízzel hígított, felhasználásra kész kompozíciók hatóanyag-tartalma a kezelés módjától és céljától függően változhat: ezek a készítmények azonban rendszerint 0,004-10 tömeg%, előnyösen 0,01-10 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítményekhez kívánt esetben egyéb biológiailag aktív anyagokat, például az (I) általános képletű vegyületekhez hasonló hatású vagy azok hatását kiegészítő fungicid hatóanyagokat, továbbá növényi növekedést szabályozó anyagokat, továbbá herbicid vagy inszekticid hatóanyagokat is adhatunk.

További fungicid hatóanyagként például gabonafélék kalászaiban élősködő gombakártevőkkel (így Septoria, Gibberella és Helminthosporium-fajokkal), magvakon és talajban élősködő gombafajokkal, alma- és szőlő-liszt-harmattal, alma-varasodással, különféle haszonnövények Cercospora-fertőzéseivel és egyéb gombafertőzésekkel (például gabonafélék Cercospora herpotrichoides-fertőzésével) szemben hatásos anyagokat használhatunk fel. Ezek a több hatóanyagot tartalmazó készítmények szélesebb hatásspektrummal rendelkezhetnek a kizárólag (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó kompozíciók-

6

nál. További fungicid hatóanyagokként például a következőket használhatjuk fel: imazalil, benomyl, carbendazim (BCM), tiofanát-metil, captafol, captan, folpet, kén dilitio-karbamátok, karbatiinek, dikarboximidek (köztük iprodion, viklozolin és procymidon) réz-oxi-klorid, triforin, dodemorph, tridemorph, ditianon, pyrazophos, binapacryl Topaz, fenarimol, kinometionát, panoctin, furaxil, alumínium-trisz(etil-foszfónát), cy-moxanil, ethirimol, dimethirimol, bupirimat, metalaxyl, oxadixyl, benaboxyl, ofurace, klortalonil, metazalin és a ergoszterol-szintézis gátló fungicid hatóanyagok.

Inszekticid hatóanyagokként például a következőket használhatjuk fel: pirimor, cro-neton, dimeloát, metasytox, formotion és pi-retroíd típusú hatóanyagok.

Növényi növekedést szabályozó hatóanyagokként a gyomnövények fejlődését visszaszorító vagy egyes nem-kívánt növényfajlákat (például fűféléket) szelektíven irtó anyagokat használhatunk fel. A növény növekedést szabályozó anyagok egyes képviselői herbicid anyagok is lehetnek. Ezek közül a hatóanyagok közül a következőket említjük meg: gibberellinek (így GA₃, GA₄ vagy GA₇), auxinok (például indol-ecetsav, indol-3-pyruvát, naftoxi-ecetsav vagy naftal-ecetsav), citokininok (így kinetin, difenil-karbamid, benzimidazol, benzil-adenin vagy BAP), fenoxi-ecetsavak (így 2,4-D vagy MCPA), szubsztituált benzoecav-származékok (ig-TIBA), morfaktinok (így klórfluorecol), male-3-insav-hidrazid, glüfozát, glüfozin, hosszú szénláncú zsíralkoholok és zsírsavak (ig-Off Shoot O vagy Off Shoot T), dikegulon, Sustar, Embark, szubsztituált kvaterner ammónium- és foszfónium-vegyületek (így CC-40 vagy Phosfon-D), Ethrel, karbet-amid, Racu-za, Alar, asulam, abszcisszinsav, izopirimidil-RH-531, hidroxibenzonitrilek (így bromoxynil), Avenge, Suffix vagy Lontrel.

A találmányt az ottalmi kör korlátozás nélkül az alábbi példákból részletesen ismertetjük. Az NMR-spektrumokat deutero-kloroformban (CDCl₃) vagy hexadeutero-dimetil-szulfidban (DMSO-d₆) vettük fel; spektrum-adatokat delta-egységekben adjuk meg.

1. példa

55 4-Klór-benzoil-amino-(propargil-oxi)-acetamid előállítása

a) lépés: 4-Klór-benzoil-amino-(bróm)-acetamid előállítása

5 g 4-klór-benzoil-amino-acetonitril 50 ml jégecettel készített szuszpenziójához keverés közben, egy részletben 5,0 g brómadunk. Rövid idő elteltével a bróm színe el-
65 lűnik, és a jégecet-es elegyből 5,8 g termék

válík ki. A terméket leszűrjük, jégecettel, majd vízmentes éterrel mossuk, és szárítjuk. A termék mintája jégecetes átkristályosítás után 157 °C-on olvad bomlás közben.

(b) *Lépés* 4-Klór-benzoil-amino-(propargil-oxi)-acetamid előállítás

Propargil-alkoholhoz egy részletben 10,5 g, az (a) lépés szerint előállított bróm-amidot adunk. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 48 órán át állni hagyjuk. Az alkohol fölöslegét csökkentett nyomáson lepároljuk, és a kapott barna, olajos maradékot etil-acetát és éter elegyével eldörzsöljük. 2,4 g barna, szilárd terméket kapunk; op.: 123-125 °C. A szűrletből kivált további szilárd anyagot elkülönítjük és kloroformmal mossuk. 0,9 g fehér, porszerű anyagot kapunk; op.: 124-126 °C. A termék az I táblázatban feltüntetett 1. sz. vegyület; szerkezetét a (VI) képletben mutatjuk be.

NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,40 (t, 1H), 4,21 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,20 (d, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3470 (erős), 3250 (széles), 2125 (gyenge), 1680 (széles) cm⁻¹.

2. példa

4-Klór-benzoil-amino-(propargil-oxi)-acetonitril előállítása

5 ml vízmentes dimetil-formamidba 0 °C-on 1,07 g foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk. 15 perc elteltével az így kapott oldatot egy részletben, keverés közben hozzáadjuk 1,50 g, az 1. példa szerint kapott termék 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített, 0 °C-os oldatához. A kapott barna oldatot 20 percig 0 °C-on keverjük, majd 200 ml vízbe öntjük, és kétszer 50 ml éterrel extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott 1,1 g barna, olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. 0,78 g halvány narancsszínű, kristályos terméket kapunk; op.: 84-87 °C. A termék az I táblázatban feltüntetett 2. sz. vegyület; szerkezete az (VII) képletnek felel meg.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 2,56 (t, 1H), 4,43 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3290 (erős), 2120 (gyenge), 1670 (erős) cm⁻¹.

3. példa

4-Bróm-benzoil-amino-(propargil-oxi)-acetamid előállítása

10,0 g 4-bróm-benzoil-amino-(bróm)-acetamidot (az 1. példa (a) lépésében hasonlóan előállított termék) propargil-alkoholban szuszpendálunk. Az elegyet 6 órán át keverjük, majd éjszakán át állni hagyjuk. A kivált kevés szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékként kapott olajat és szilárd anyagot 50 ml 10 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldattal elegyítjük, 1 órán át keverjük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük és foszfor-pentoxid fölött szárítjuk. 6,07 g csereszínű szilárd anyagot kapunk. Toluolos átkristályosítás után 4,72 g csereszínű szilárd anyagot kapunk; op.: 130-132 °C. A termék az I táblázatban feltüntetett 3. sz. vegyület, szerkezete a (VII) képletnek felel meg.

NMR-spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,40 (t, 1H), 4,20 (d, 2H), 5,56 (d, 1H), 7,40 (széles s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,18 (d, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3470 (erős), 3270 (erős) 3230 (erős), 2105 (gyenge), 1715 (erős), 1650 (erős) cm⁻¹.

4. példa

4-Bróm-benzoil-amino-(propargil-oxi)-acetonitril előállítása

4 ml vízmentes dimetil-formamidhoz 0 °C-on 1,95 foszfor-oxi-kloridot adunk. Az oldatot 10 percig keverjük, majd 3,11 g, a 3. példa szerint előállított amid-vegyület 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített, 0 °C-os oldatához adjuk. A kezdeti exoterm szakasz lezajlása után az elegyet 0 °C-ra hűtjük, 1 órán át keverjük, majd vízbe öntjük, és éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 2,96 g barna, olajos maradékot kapunk, amely állás közben kristályosodik. A szilárd anyagot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként petroleter (fp.: 60-80 °C) és etil-acetát 6:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,05 g fehér, kristályos terméket kapunk; op.: 96-98 °C. A termék az I táblázatban feltüntetett 4. sz. vegyület, szerkezete a (IX) képletnek felel meg.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 2,58 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,65 (m, 4H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3300 (erős), 2110 (gyenge), 1675 (erős) cm⁻¹.

5. példa

6-Klór-nikotinoil-amino-(propargil-oxi)-acetonitril előállítása

1,96 g 2-klór-5-piridin-karbonil-amino-acetonitril 25 ml vízmentes etil-acetáttal készített, 42 °C-os oldatába keverés közben 1,6 g brómot csepegtetünk. A bróm beadagolása után az elegyet 10 percig keverjük, majd szűrjük. A szűrlethez 5 ml propargil-alkoholt, ezután 2,02 g trietil-amin 35 ml vízmentes etil-acetáttal készített oldatát adjuk. Azonnal fehér csapadék válik ki. A csapadékot kiszűrjük, a szűrletet vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Vörösesbarna, olajos maradékot kapunk. A terméket Merck 9385 típusú szilikagélen, nagynyomású folyadékkromatográfiás úton tisztítjuk, eluálószerként petroléter (fp.: 60-80 °C) és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyet használjuk. Olajos anyagot kapunk, ami állás közben kristályosodik. A terméket éter és benzín elegyből átkristályosítjuk. 0,21 g fehér, szilárd anyagot kapunk; op.: 110-112 °C. A termék az 1. táblázatban feltüntetett 10. sz. vegyület, szerkezete a (X) képletnek felel meg.

NMR spektrum vonalai (CDCl₃): 2,60 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 7,40-7,60 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,84 (m, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3300 (éles), 3260 (erős), 2120 (gyenge), 1670 (erős) cm⁻¹.

6. példa

2-(4-Bróm-benzoil-amino)-2-propargil-oxi-tioacetamid előállítása

8 ml toluolban 0,55 g 2-(4-bróm-benzoil-amino)-2-propargil-oxi-acetonitrilt oldunk, és az oldatot szobahőmérsékleten, 15 perc alatt kén-hidrogén gázzal telítjük. Az enyhén zavaros oldatba szobahőmérsékleten 0,19 g trietil-amin 3,5 ml toluollal készített oldatát csepegtetjük. A becsepegtetés alatt és azután még 30 percig folytatjuk a kén-hidrogén bevezetését. A reakcióelegyet ezután 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kivált szilárd anyagot leszűrjük és kevés éterrel mossuk. 0,556 g fehér, porszerű 2-(4-bróm-benzoil-amino)-2-propargil-oxi-tioacetamidot kapunk. A termék kis mintáját etil-acetát és könnyűbenzín 60:80 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk. 145-146 °C-on olvadó, pelyhes, fehér anyagot kapunk.

NMR spektrum vonalai (DMSO-d₆): 3,40 (t, 1H), 4,22 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 7,68-7,90 (t, 4H), 9,20 (széles s, 2H), 10,03 (széles s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (Nujol): 3420, 3270, 1627, 1605 cm⁻¹.

8

7. példa

Emulgeálható koncentrátum előállítása

5 A következő összetételű emulgeálható koncentrátumot állítjuk elő:

1. sz. vegyület (I. táblázat)	10 %
Etilén-diklorid	40 %
10 Kalcium-dodecyl- -benzol-szulfát	5 %
Lubrol L	10 %
Aromasol II	35 %

15 A komponenseket oldat közpödéséi alaposan összekeverjük.

8. példa

20 Diszpergálható granulátum előállítása

A következő összetételű készítményt állítjuk elő:

2. sz. vegyület (I. táblázat)	50 %
25 Dispersol T	25 %
Lubrol APN 5	1,5 %
Nátrium-acetát	23,5 %

30 Az első három komponenst víz jelenlétében összeőröljük, majd az őrleménybe bekeverjük a nátrium-acetátot. A kapott keveréket szárítjuk és 44-100 száltávolságú, br szabvány szerinti szitán szitáljuk. Folyadékokban, például vízben könnyen diszpergálható granulátumot kapunk.

9. példa

40 Diszpergálható porkészítmény előállítása

A következő összetételű készítményt állítjuk elő:

3. sz. vegyület (I táblázat)	45 %
45 Dispersol T	5 %
Lissapol NX	0,5 %
Cellofas B600	2 %
Nátrium-acetát	47,5 %

50 A komponenseket összeőröljük. Folyadékokban, például vízben könnyen diszpergálható porkészítményt kapunk.

55 10. példa

Granulás készítmény előállítása

60 A következő összetételű granulátumot állítjuk elő:

4. sz. vegyület (I. táblázat)	5 %
Porcelánföld granulátum	95 %

A hatóanyagot acetonban oldjuk, az oldatot porcelánföld-granulátumra permetezzük, majd az oldószert elpárologtatjuk.

11. példa

Magcsávázószer előállítás

A komponensek összekeverésével a következő összetételű magcsávázószer állítjuk elő:

1. sz. vegyület (1. táblázat)	50 %
Ásványolaj	2 %
Porcelánföld	48 %

12. példa

Beporzásra alkalmas porkészítmény előállítás

A komponensek összekeverésével a következő összetételű porkészítményt állítjuk elő:

2. sz. vegyület (1. táblázat)	5 %
Talkum	95 %

13. példa

Kolloid szuszpenzió előállítás

A következő összetételű készítményt állítjuk elő:

3. sz. vegyület (1. táblázat)	40 %
Dispersol T	10 %
Lubrol APN5	1 %
Víz	49 %

Az első három komponenst golyós malomban összeőröljük, majd az őrlményt vízben szuszpendáljuk.

14. példa

Diszpergálható porkészítmény előállítás

A komponensek összekeverésével és a keverék őrlésével a következő összetételű diszpergálható porkészítményt állítjuk elő:

4. sz. vegyület (1. táblázat)	25 %
Aerosol OT/B	2 %
Dispersol AC	5 %
Porcelánföld	28 %
Szilícium-dioxid	40 %

15. példa

Diszpergálható porkészítmény előállítás

5 A komponensek összekeverésével és a keverék őrlésével a következő összetételű diszpergálható porkészítményt állítjuk elő:

10 1. sz. vegyület (1. táblázat)	25 %
Perminol BX	1 %
Dispersol T	5 %
Poli(vinil-pirrolidon)	10 %
15 Szilícium-dioxid	25 %
Porcelánföld	34 %

16. példa

20 Diszpergálható porkészítmények előállítás

A komponensek összekeverésével és a keverék őrlésével a következő összetételű diszpergálható porkészítményt állítjuk elő:

25 2. sz. vegyület (1. táblázat)	25 %
Aerosol OT/B	2 %
Dispersol AC	5 %
30 Porcelánföld	68 %

A 7-16. példában megadott százalékos értékek tömeg%-okat jelentenek.

A 7-16. példában védjegynévvel vagy kereskedelmi névvel megjelölt anyagok kémiai összetétele a következő:

35 Lubrol L: 1 mól nonil-fenol 13 mól etilén-oxiddal képezett kondenzátuma	
Aromasol II: alkil-benzolok elegye (oldószer)	
Dispersol T és AC: formaldehid-nátrium-naftalin-szulfonát kondenzátum és nátrium-szulfát elegye	
40 Lubrol APN 5:1 mól nonil-fenol 5,5 mól etilén-oxiddal képezett kondenzátuma	
Cellofas B600: nátrium-karboxil-metil-cellulóz (sűrítőszer)	
45 Lissapol NX: 1 mól nonil-fenol 8 mól etilén-oxiddal képezett kondenzátuma	
Perminol BX: alkil-naftil-szulfonát (nátriumsó)	
Aerosol OT/B: dioktil-nátrium-szulfo-szukeinát	

50

17. példa

Fungicid hatás vizsgálata

55

A hatóanyagok fungicid aktivitását növényeken - elsősorban leveleken - elősködő gombafajokkal szemben vizsgáltuk a következő módszerrel

60

A növényeket 4 cm átmérőjű cserepekben, John Innes komposztban (1. vagy 2. típusú anyag) termesztettük. (A John Innes komposzt steril agyag, lószeg és durva homok 7:3:2 térfogatarányú keveréke, ami műtrágyaként ammónium-foszfátot, kálium-szulfátot,

65

keratinanyagokat és meszet tartalmaz. A 2. típusú kompozit műtrágya-tartalma a kétszerese az 1. típusú kompoziténak).

20 mg hatóanyagból 1:1 térfogatarányú acetón - etanol eleggyel tömény oldatot készítettünk, vagy 20 mg hatóanyag, 5 ml 0,4 tömeg%-os vizes Dispersol T oldat és 200 ml víz elegyét golyós malomban összeőröltük. Az így kapott oldatokat, illetve szuszpenziókat 100 ppm hatóanyagtartalom eléréséig vízzel hígítottuk.

A leveleken élősködő gombafajokkal szembeni aktivitás vizsgálata során a fentiek szerint készített permealveket a levelekre permetezzük és a talajra is felvittük gyökéren át történő felszívódás céljából. A permealveket maximális retenció eléréséig vittük fel; ekkor a kezelt talaj körülbelül 40 ppm hatóanyagot tartalmazott. Gabonafélék kezelése esetén a permealvekekhez 0,05 tömeg% végső koncentrációban Tween 20-at [20-as polimerizációfokú poli(oxi-etilén)-szorbitán-mono-dekanóatot] is adtunk.

A kísérletek túlnyomó többségében a hatóanyagok védőhatását vizsgáltuk, azaz a permealveket a növény megfertőzése előtt egy vagy két nappal vittük fel a növények leveleire és a talajra. Az Erysiphe graminis-on végzett kísérletekben azonban a hatóanyagok gombairtó hatását vizsgáltuk, és a növényeket a megfertőzés után egy nappal kezeltük.

A növények leveleire spóraszuszpenzióból, permetezéssel vittük fel a leveleken élősködő gombakártevőket. A talajban élősködő gombakártevők esetén a gombafajok tenyészeit vermikulittal kevertük össze, és a keveréket a hatóanyag felvitele előtt a ter-

mesztőtalajba kevertük. Az így előkészített talajba vetettük a vizsgálandó növények magvait.

A fertőző gombafaj felvitele után a növényeket vagy a cserepeket a fertőzés kialakulásának kedvező környezetbe helyeztük, és megfelelő idő elteltével megvizsgáltuk a fertőzés fokát. A vizsgálatot - a fertőzés típusától és a környezet jellegétől függően - megfertőzés után 4-14 nappal végeztük.

A vegyületek aktivitását 0 és 4 közötti számskálával jellemeztük, ahol az egyes számértékek jelentése a következő:

4: fertőzés nem észlelhető
3: nyomnyi - 5%-os fertőzés a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva
2: 6-25%-os fertőzés a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva
1: 26-59%-os fertőzés a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva
0: 60-100%-os fertőzés a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva

Az eredményeket a II. táblázatban közöljük. A II. táblázatban feltüntetett vízszintes vonalak (-) azt jelzik, hogy nem végeztünk kísérletet. A II. táblázatban alkalmazott betűjelzések jelentése a következő:

Vi: Venturia inaequalis
Po: Pyricularia oryzae
Ca: Cercospora arachidicola
Pv: Plasmopara viticola
Xo: Xanthomonas oryzae
Fc: Fusarium culmorum
Pu: Pythium ultimum

A II. táblázatban csillaggal megjelölt kísérleti eredményeket Xanthomonas malvacearum-mal szemben határoztuk meg.

II táblázat

A vegyület sor-száma	Fungicid aktivitás						
	Vi	Po	Ca	Pv	Xo	Fc	Pu
1.	0	0	0	0	0	0	0
2.	4	0	3	4	0	0	3
3.	0	0	0	0	0*	0	0
4.	0	0	2	4	0*	2	1
5.	0	0	0	0	3	2	0
6.	0	2	0	0	0	0	0
7.	0	0	0	3	0	-	-
8.	0	0	3	3	0*	0	4
9.	0	2	0	3	0	-	-
10.	0	0	0	4	0	-	-

SZABADLMAI IGÉNYPONTOK

1. Fungicid kompozíció, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 0,004-60 tömeg% (I) általános képletű benzamid-vegyületet vagy tautomer módosulatát tartalmazza - a képletben R^1 monohalogén-fenil vagy monohalogén-piridil-csoportot jelent, R^2 3-6 szénatomos alkinilcsoportot jelent, és E -CN, -CONH₂ vagy -CSNH₂ csoportot jelent -

szilárd vagy folyékony, szerves vagy szervetlen hordozó- vagy hígítóanyaggal, előnyösen nátrium-acetáttal, agyagásvánnnyal, talkummal, szilícium-dioxiddal, ásványolajjal, vízzel, szénhidrogénekkel és/vagy klórozott szénhidrogénekkel, továbbá adott esetben ionos vagy nemionos felületaktív anyaggal, előnyösen etilén-oxid alkil-fenollal képezett kondenzátumával, aromás szulfonsav sójával vagy alifás kénsav-monoészter sójával együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti fungicid kompozíció, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket tartalmaz, amelyekben R^1 klór-fenil-, vagy bróm-fenil-csoportot jelent.

3. Az 1. igénypont szerinti fungicid kompozíció, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket tartalmaz, amelyekben R^1 2-klór-pirid-5-il-csoportot jelent.

4. Eljárás az (I) általános képletű benzamid-vegyületek és tautomer módosulataik előállítására - a képletben R^1 monohalogén-fenil- vagy monohalogén-piridil-csoportot jelent, R^2 3-6 szénatomos alkinilcsoportot jelent,

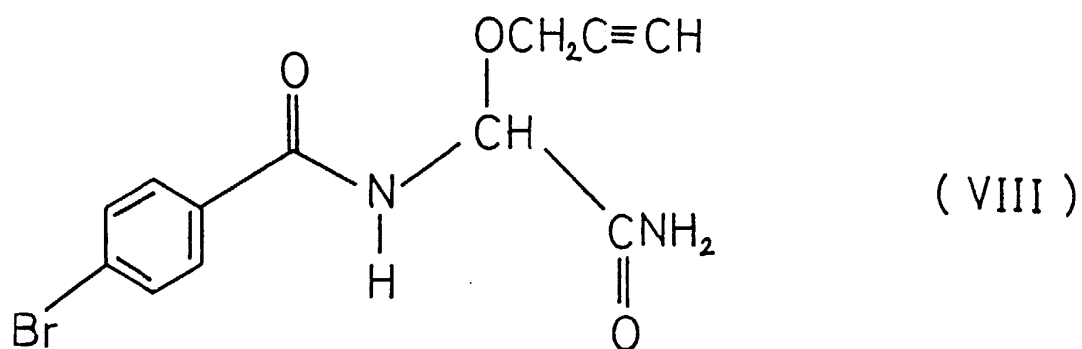
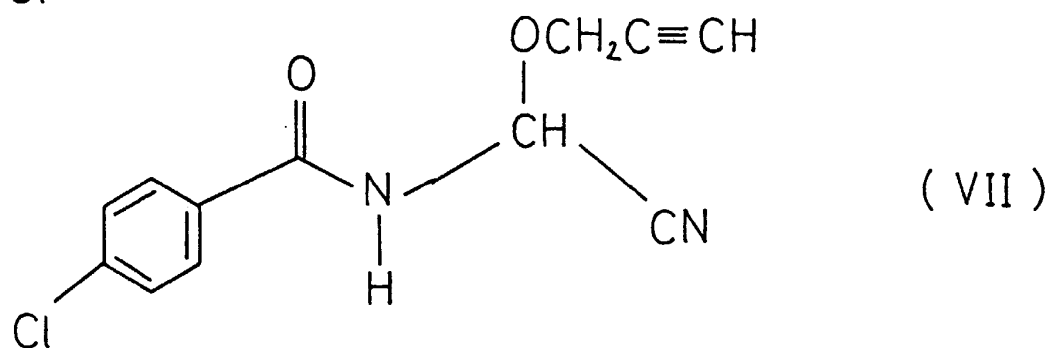
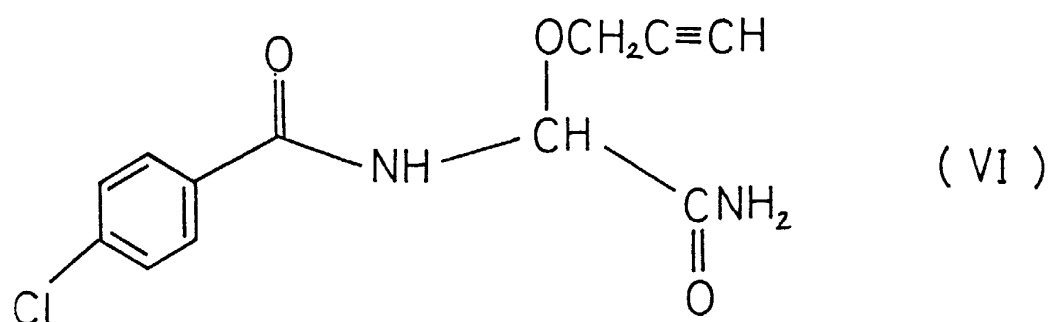
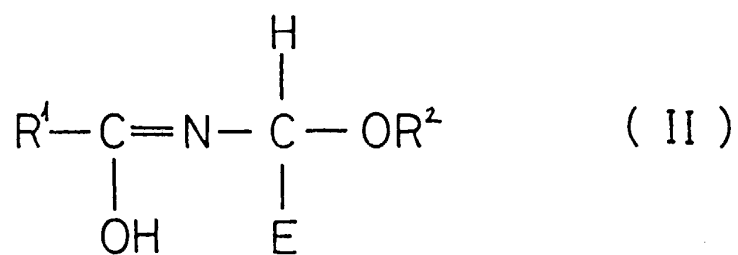
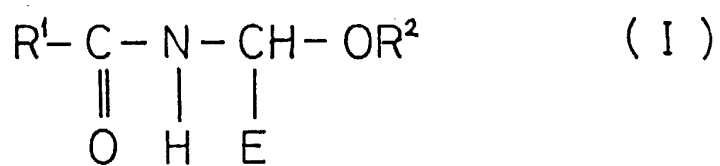
és

E -CN, -CONH₂ vagy -CSNH₂ csoportot jelent-,

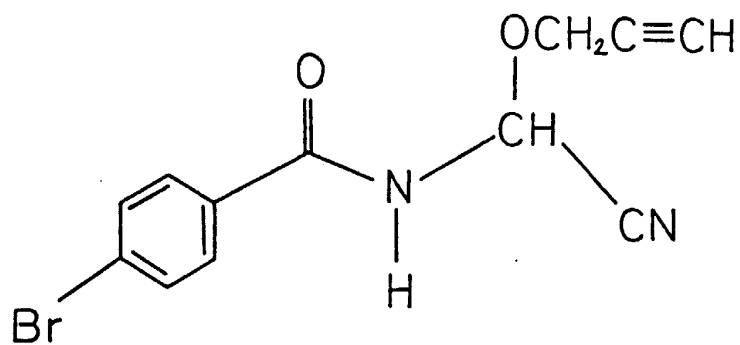
azzal jellemezve, hogy

5 a) egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - brómozószerrel reagáltatunk, a kapott (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - R^2 OH általános képletű alkohollal reagáltatjuk - a képletben R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti -, majd kívánt esetben egy így kapott, E helyén -CONH₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet vízelvonószerrel kezelve egy E helyén -CN csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, és kívánt esetben egy így kapott, E helyén -CN csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kén-hidrogénnel reagáltatva E helyén -CSNH₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettől alakítunk; vagy

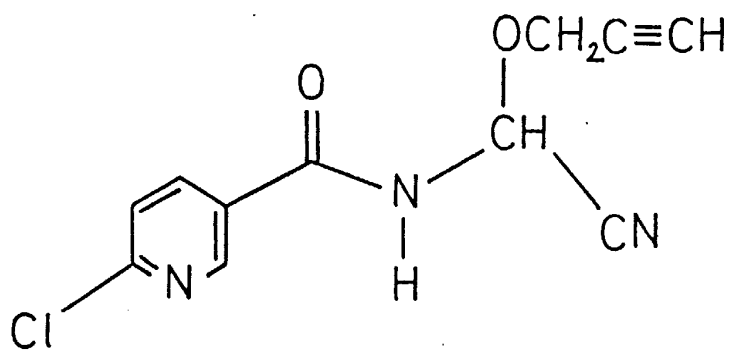
b) E helyén -CN vagy -CSNH₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - aprotikus oldószerben klórozunk vagy brómozunk, a kapott (V) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - R^2 OH általános képletű alkohollal reagáltatjuk - a képletben R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti -, majd kívánt esetben egy így kapott, E helyén -CN csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kén-hidrogénnel reagáltatva E helyén -CSNH₂ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyülettől alakítunk.



HU 199059 B
Int Cl⁵ A 01 N 37/46
C 07 C 233/69
C 07 D 213/06

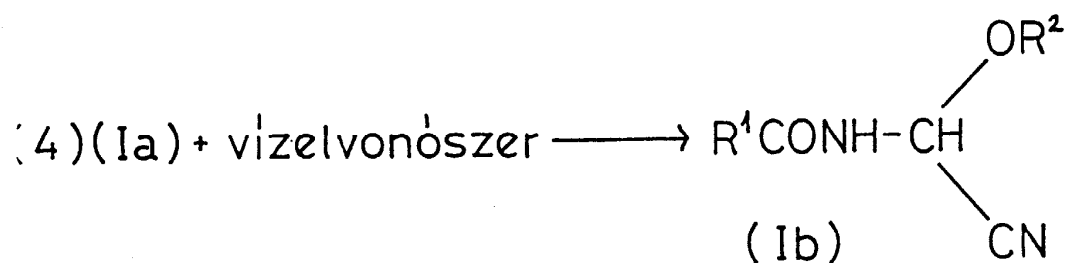
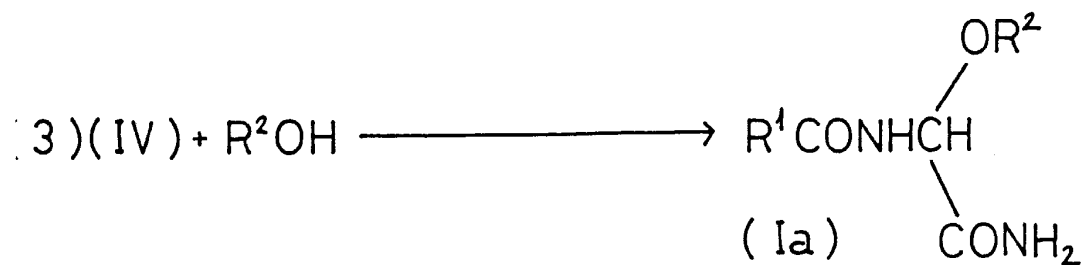
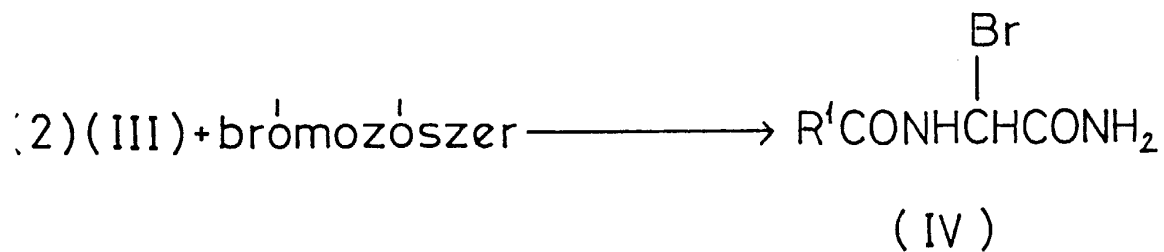
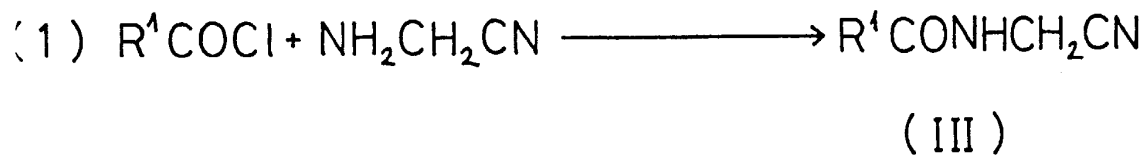


(IX)

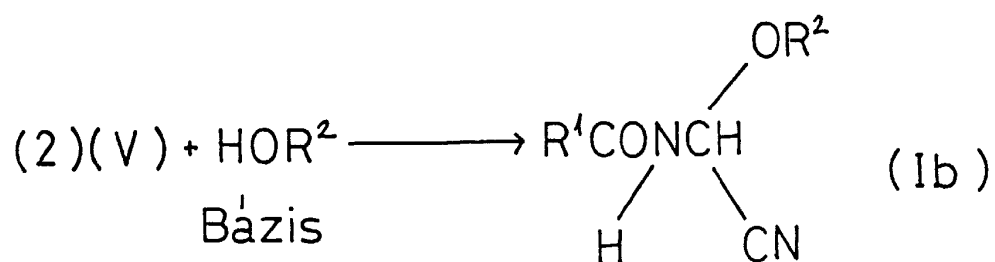
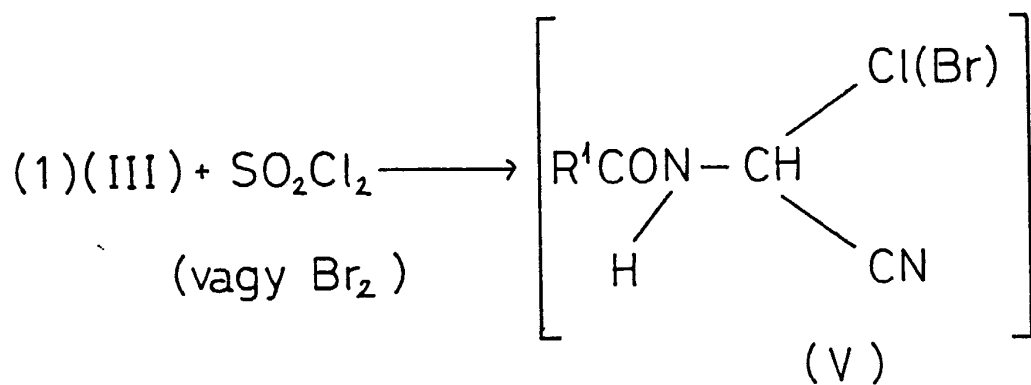


(X)

(A) reakcióvázlat



(B) reakcióvázlat



(C) reakcióvázlat

