

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 043

REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica,
com sede em Imperial Chemical House, Millbank
London SW1P 3jF, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
BIOCIDAS CONTENDO DERIVADOS DE 4,5-POLIMETILE-
NO-4-ISOTIAZOLIN-3-ONAS"

INVENTORES: P.W. Austin

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Inglaterra, em 26 de Setembro de 1990, sob o N.º. 9020924.8.

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3jF, Inglaterra, (inventor: P.W. Austin, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS CONTENDO DERIVADOS DE 4,5-POLIMETILENO-4-ISOTIAZOLIN-3-ONAS"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a compostos que são adequados como biocidas industriais e à utilização e preparação desses compostos.

Os biocidas industriais são adequados para evitar estragos industriais, em particular os provocados por bactérias e fungos. Os biocidas industriais encontram aplicação na conservação de pinturas, malhas, adesivos, couros, madeira, fluidos para trabalhar metal e água de refrigeração.

Uma classe de compostos que pode ser utilizada como um biocida industrial baseia-se na estrutura da isotiazolinona. Existem várias descrições de derivados da isotiazolinona que são referidos por possuirem propriedades biocidas adequadas. Assim a Memória Descritiva da Patente Britânica 2087388 descreve as 4,5-poli-metileno-4-isotiazolin-3-onas em que a cadeia poli-metileno contém 3 ou 4 átomos de carbono.

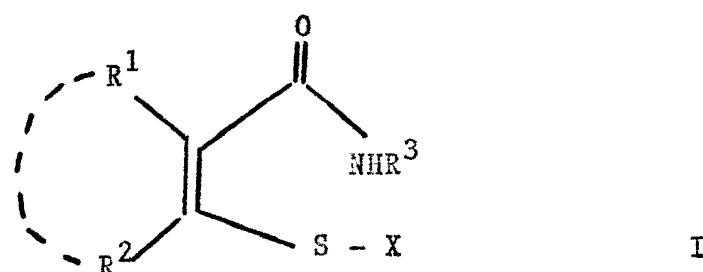
A certos sistemas de isotiazolin-3-onas foi também aberto o anel para formar derivados de tio-sulfato de 2-aminocarbonilvinilo como descrito na Patente Alema DE 3307733. Alguns destes compostos apresentam proprie-

dades biocidas eficazes surpreendentes.

No entanto, como os biocidas industriais nenhum é ideal. Alguns apresentam deficiências na estabilidade química, outros sofrem do controlo inadequado de certos microorganismos. Consequentemente a investigação continua para encontrar biocidas industriais melhores e mais eficazes.

Verificou-se agora que certos derivados de anel aberto das 4,5-poli-metileno-4-isotiazolin-3-onas apresentam estabilidade química surpreendente e são eficazes como biocidas industriais, especialmente como bactericidas industriais.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se um composto da fórmula geral I



em que

R^1 e R^2 representam conjuntamente uma cadeia de polimetileno que possui 3 ou 4 átomos de carbono ou uma cadeia de polimetileno que possui 3 ou 4 átomos de carbono substituídos por, pelo menos, um radical alquilo inferior que possui de 1 a 4 átomos de carbono;

R^3 representa hidrogénio, hidrocarbilo ou hidrocarbilo substituído; e

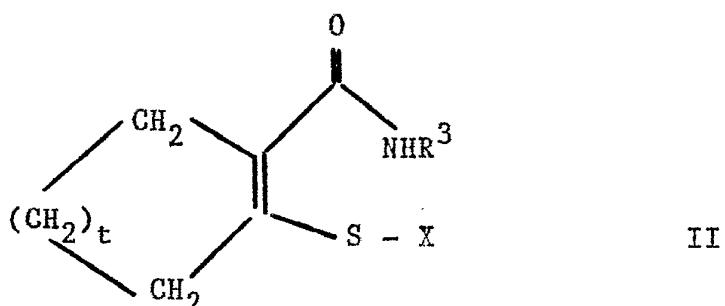
X representa ciano, um grupo $-SO_3M$ ou um grupo $-S-R^4$;

M representa um catião que possui uma valência e que

está numa quantidade que proporciona um composto neutro; e R^4 representa hidrocarbilo ou hidrocarbilo substituído.

Quando R^1 e R^2 formam uma cadeia de polimetileno substituído por alquilo inferior, podem estar presentes até oito radicais alquilo inferior. É preferido, no entanto, que R^1 e R^2 não contenham substituintes alquilo.

Numa outra forma de realização particular desta invneção em que R^1 e R^2 formam conjuntamente uma cadeia de polimetileno, o conjunto é um da fórmula geral II



em que

R^3 e X são como definido; e t é 1 ou 2.

De preferência t é 1.

Quando R^3 e R^4 representam hidrocarbilo ou hidrocarbilo substituído, cada R^3 e R^4 pode conter até 20 átomos de carbono e, especialmente, até 12 átomos de carbono.

Quando R^3 e R^4 representam hidrocarbilo substituído, eles são porções de hidrocarbilo contendo até 20 átomos de carbono e especialmente, até 12 átomos de carbono ou contêm adicionalmente, pelo menos, um heteroátomo seleccionado a partir de oxigénio, azoto, enxofre e/ou pelo menos halogéneo, por exemplo, flúor, cloro e bromo.

É geralmente preferido que R^3 representa hidrogénio ou hidrocarbilo, especialmente alquilo (C_1-C_{12}) que pode ser linear ou ramificado.

R^4 representa de preferência grupo fenilo, benzilo ou alquilo tal como metilo, butilo, hexilo e octilo.

M representa, de preferência, hidrogénio, um metal alcalino ou um ião amónia quaternário e, especialmente, um metal alcalino tal como litio, postássio ou, mais especialmente, sódio.

São particularmente adequados os compostos da fórmula geral I em que X representa ciano ou um grupo $-SO_3M$ onde M é aqui como anteriormente definido.

É de notar que alguns caos a solubilidade em água pode ser melhorada por utilização de misturas de compostos da fórmula geral I, em que X representa um grupo SO_3M com valores de M diferentes dos aqui definidos anteriormente, especialmente metais alcalinos diferentes.

Um exemplo específico de compostos da fórmula geral I em que X representa ciano é o 2-metilamino-carbonil-1-tio-cianato-cido-pent-1-eno.

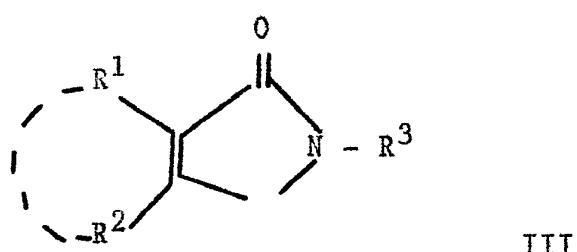
Os exemplos específicos dos compostos da fórmula geral I em que X representa um grupo $-SO_3M$, são:

o sal de sódio de 2-metil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno,
o sal de sódio de 2-butil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno,
o sal de sódio de 2-hexil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno, e
o sal de sódio de 2-octil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno.

Um exemplo específico dum composto de fórmula geral I em que X representa um grupo $-S-R^4$ é 1-

-terc-butil-di-tio-2-metilamino-carbonil-ciclo-penteno.

Os compostos da fórmula geral I podem preparar-se rapidamente pela abertura do anel de isotiazolin-3-onas da fórmula geral III



por contacto com bisulfitos ou com hidro-sulfitos ou com tióis da fórmula geral $R^4 - SH$ em que R^1 a R^4 são todos como, anteriormente definidos.

Os tiocinatos da fórmula geral I em que X representa ciano preparam-se mais convenientemente por reacção dos tio-sulfatos da fórmula geral I onde X representa um grupo SO_3M com uma fonte do ião cianeto.

Os compostos da fórmula geral I em que X representa o grupo $-SO_3M$ preparam-se facilmente por reacção das isotiazolin-3-onas da fórmula geral III com o ião hidro-sulfito ou ião bisulfito num solvente adequado a temperaturas não superiores a $60^{\circ}C$ e, especialmente a temperaturas inferiores a $30^{\circ}C$, por exemplo, entre 0 e $20^{\circ}C$.

O solvente selecciona-se geralmente para dissolver o isotiazolin-3-ona da fórmula geral III. Quando R^3 contém relativamente poucos átomos de carbono, a isotiazolin-3-ona pode ser suficientemente solúvel na água para que a reacção se realize exclusivamente sob condições aquosas. Noutros casos pode ser mais adequado utilizar um solvente

mais polar, tal como um alanol. Normalmente o alanol pode ser metanol ou etanol.

Pode verificar-se facilmente que as misturas desses solventes podem ser utilizadas, incluindo misturas com água.

A reacção entre a isotiazolin-3-ona da fórmula geral III e um bissulfito, hidro-sulfito ou tiol da fórmula R^4SH pode efectuar-se facilmente, para originar produção elevadas dos compostos da fórmula geral I por agitação simples conjunta da isotiazolin-3-ona com até 10 moles de bissulfito, hidro-sulfito ou tiol. Geralmente utiliza-se menos uma mole de bissulfito, hidro-sulfito ou tiol por mole de isotiazolin-3-ona, e, normalmente, utilizam-se entre 1 e 3 moles de bissulfito, hidro-sulfito ou tiol por mole de isotiazolin-3-ona.

De modo semelhante, os compostos tiocianato da fórmula geral I onde X representa ciano podem preparar-se facilmente a partir dos tio-sulfatos da fórmula geral I, em que X representa o grupo SO_3M , por agitação simples em solução com uma fonte de ião cianeto, tal como cianeto de sódio ou potássio. Pode utilizar-se um excesso molar do ião cianeto mas, por razões ambientais, é preferível utilizar proporções estequiométricas do ião cianeto e do composto tio-sulfato.

As reacções anteriores podem controlar-se, facilmente, duma forma convencional, normalmente por amostragem e análise por cromatografia líquida de capacidade elevada (HPLC).

Os compostos da fórmula geral I podem, nalguns casos, separar-se facilmente da mistura de reacção, por filtração. Em várias circunstâncias, eles permanecem solúveis no solvente utilizado e podem recuperar-se por simples evaporação do solvente. No entanto, uma escala laboratorial, estes compostos podem isolar-se na forma pura por "cromatografia intermitente". Nesses casos, a massa de reacção

é primeiro completamente dissolvida por adição dum solvente polar, se necessário, e depois é depositada num suporte adequado tal como sílica. Os compostos da fórmula geral I são depois eluídos sequencialmente solo um gradiente de solvente de polaridade crescente. O produto pode depois recuperar-se, com um rendimento elevado e com um grau de pureza elevado, por evaporação simples do solvente.

Para algumas aplicações é conveniente formular o composto da fórmula geral I em solução utilizando especialmente água ou solventes orgânicos polares tais como álcoois.

Verificou-se que os compostos da fórmula geral I possuem actividade contra uma gama de micro-organismos incluindo bactérias, fungos e leveduras e são adequados para utilização como biocidas industriais. Eles apresentam boa conservação em estado húmido e, por isso, podem ser utilizados como conservantes de fluidos de corte e também em aplicações de água de refrigeração. Eles podem também ser utilizados em licores das fábricas de papel. Adicionalmente os compostos podem ser utilizados para conservar formulações industrialmente importantes, especialmente formulações de base aquosa que são utilizadas para coloração, tais como tintas de tinturaria e de impressão. Podem também ser utilizados nas indústrias agroquímicas para conservar formulações tais como herbicidas e pesticidas fluidos.

Aplicações ainda mais importantes dos compostos da presente invenção incluem a sua utilização com hidrocarbonetos fluidos tais como combustíveis diesel.

Podem também ser incorporados em adesivos e cosméticos com vista a inibir os estragos microbianos.

A conservação da madeira e couro é ainda outra aplicação importante dos compostos.

É especialmente importante a utilização dos compostos da presente invenção em pinturas, particu-

larmente em malhas de base aquosa.

Uma utilização particular preferida dos compostos da presente invenção é a conservação do acrilato de polivinilo e, particularmente, malhas acrílicas, especialmente aquelas com pH superior a 7 e especialmente os que contém amônia ou aminas.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados sozinhos, como um material anti-microbiano mas podem também utilizar-se em ou sobre um material veículo adequado.

Assim, como mais um aspecto da presente invenção proporciona-se uma composição biocida constituída por um veículo e uma quantidade eficaz dum composto da fórmula geral I de acordo com esta invenção.

O veículo é normalmente um meio que apresenta pequena ou nenhuma actividade anti-microbiana e pode ser ou incluir um material que seja susceptível ao crescimento de microrganismo tais como bactérias. O veículo é de preferência, um meio líquido e a composição biocida é, de preferência, uma solução, suspensão ou emulsão do composto da fórmula geral I num veículo líquido. O veículo pode ser água ou um solvente hidrofílico tal como ácido acético, N,N-di-metil-formamida, propileno-glicol, etileno-di-amina, di-metil-sulfóxido ou N-metil-2-pirrolidona ou uma mistura desses líquidos. Se a composição estiver na forma duma suspensão ou emulsão contém, de preferência, um agente tensio-activo com vista a inibir a preparação de fase. Qualquer agente tensio activo conhecido para utilização em composição biocidas pode ser utilizado num tal sistema, por exemplo, aductos de óxido de alquíleno dos álcoois gordos, alquil-fenóis, aminas tal como etileno-di-amina e tensioactivos aniónicos como, os obtidos por reacção de sulfonatos de naftol com formaldeído.

A quantidade do composto ou compostos da fórmula geral I que está presente na composição biocida pode ser exactamente a suficiente para possuir um efeito anti-

microbiano ou pode estar presente em excesso substancial desta quantidade. Pode verificar-se que a composição biocida pode ser proporcionada como uma solução concentrada para transporte em massa e ser subsequentemente diluída para utilização na proteção anti-microbiana. Assim, a quantidade do composto da fórmula geral I está presente na composição biocida está normalmente numa gama compreendida entre 0,0001% e 30% em peso da composição biocida.

A composição pode ser utilizada para o tratamento de vários meios, para inibir o crescimento de microrganismos. A composição da presente invenção é especialmente eficaz para proporcionar actividade anti-bacteriana.

Como um aspecto adicional da presente invenção proporciona-se um método para inibir o crescimento de microrganismos sobre ou num meio que incluir o tratamento do meio com um composto da fórmula geral I ou com uma composição contendo um composto da fórmula geral I como aqui anteriormente definido.

A composição pode ser utilizada em sistemas onde os microrganismos crescem e causam problemas. Estes sistemas incluem sistemas líquidos, particularmente aquosos, por exemplo, licores da água de refrigeração, licores de fábricas de papel, fluidos para trabalhar metais, lubrificantes para perfurações geológicas, emulsões de polímeros e composições de revestimento de superfície tais como pinturas, vernizes e lacas e sistemas sólidos tais como madeira e couro. A composição da presente invenção pode ser incluída nesses sistemas para proporcionar um efeito anti-microbiano. A quantidade da composição varia normalmente de 0,0001 até 10%, de preferência de 0,001 até 5% e especialmente de 0,002 a 0,1% em peso relativamente ao sistema ao qual foi adicionada. Em vários casos, a inibição microbiana foi conseguida com quantidades entre 0,0005% a 0,01% em peso de composição.

Os compostos da fórmula geral I podem ser os únicos compostos biologicamente activos da

composição da presente invenção ou de composição pode incluir compostos adicionais que possuam características anti-microbianas. A composição pode conter mais do que um composto da fórmula geral I. Alternativamente, uma composição de um composto da fórmula geral I, de acordo com a presente invenção, pode ser utilizada conjuntamente com um ou vários outros compostos anti-microbianas. A utilização de uma mistura de compostos anti-microbianos pode proporcionar uma composição que possua um espectro anti-microbiano mais largo e por isso é geralmente mais eficaz do que os seus componentes individuais. A outra componente anti-microbiana pode ser uma que possua características bactericidas, fungicidas, alicidas e outras características anti-microbianas. A mistura do composto da presente invenção com outros compostos anti-microbianos contém normalmente de 1 a 99% em peso e, particularmente de 40 a 60% em peso, relativamente ao peso total dos compostos anti-microbianos activos, da composição de um composto da fórmula geral I.

Os exemplos de composto anti-microbianos conhecidos que podem ser utilizados conjuntamente com os compostos da fórmula geral I são compostos de amónia quaternário tais como cloreto de di-etil-dodecil-benzil-amónio; cloreto de di-metil-octadecil(di-metil-benzil)amónio; cloreto de di-metil-didecil-amónio; cloreto de di-metil-di-dodecil-amónio; cloreto de tri-metil-tetra-decil-amónio; cloreto de benzil-di-metil-alquil($C_{12}-C_{18}$)-amónio; cloreto de di-cloro-benzil-di-metil-dodecil-amónio; cloreto de hexadecil-piridílio; brometo de hexadecil-piridílio; brometo de hexa-decil-tri-metil-amónio; cloreto de dodecil-piridílio; bi-sulfato de dodecil-piridílio; cloreto de benzil-dodecil-bis(beta-hidróxi-etil)amónio; cloreto de dodecil-benzil-tri-metil-amónio; cloreto de benzil-di-metil(alquil($C_{12}-C_{18}$))amónio; etil-sulfato de dodecil-di-metil-etil-amónio; cloreto de dodecil-di-metil-(1-naftil-metil)amónio; cloreto de hexadecil-di-metil-benzil-amónio; cloreto de dodecil-di-metil-benzil-amónio e cloreto de 1-(3-cloro-alil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano; derivados da ureia tal como 1,3-bis(hidroxi-metil)-5,5-di-metil-hidantoína; bis(hidroxi-metil)ureia; tetraquis(hidroxi-metil)acetileno-

-di-ureia; 1-(hidroxi-metil)-5,5-di-metil-hidantóina e imidazolidinil-ureia; compostos amino tais como 1,3-bis(2-etyl-hexil)-5-metil-5-amino-hexa-hidro-pirimidina; hexametileno-tetra-amina; 1,3-bis(4-amino-fenóxi)propano; e 2-[hidróxi-metil]-amino-tetanol; derivados de imidazol tais como 1-[2-(2,4-di-cloro-fenil)-2-(2-propeniloxi)etyl]-1H-imidazole; 2-(metoxi-carbonil-amino)-benzimidazol; compostos nitrilo tais como 2-bromo-2-bromo-metil-glutaronitrilo, 2-cloro-2-cloro-metil-glutaronitrilo, 2,4,5,6-tetra-cloro-isoftalo-di-nitrilo; derivados do tio-cianato tais como bis-tio-cianato de metileno; compostos ou complexos de estanho tais como óxido, cloreto, naftoato benzoato ou 2-hidroxi-benzoato de tri-butil-estanho; isotiazolin-3-onas tais como 4,5-tri-metileno-4-isotiazolin-3-ona, 2-metil-isotiazolin-3-ona, 5-cloro-2-metil-isotiazolin-3-ona, benzisotiazolin-3-ona e 2-metil-benzisotiazolin-3-ona; derivados ao tiazol tais como 2-(tio-ciano-metil-tio)-benztiazol; e mercaptobenziatol; compostos nitro tais como tris(hidroxi-metil)nitro-metano; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano e 2-bromo-2-nitro-propano-1,3-diol; compostos de iodo tais como propinil-butil-carbonato de iodo e álcool tri-iodo-alílico; aldeídos e derivados tais como gluteraldeído (pentanodial), p-cloro-fenil-3-iodo-propargil-formaldeído e glioxal; amidas tais como cloracetamida; N,N-bis(hidroxi-metil)cloracetamida; N-hidroxi-metil-cloracetamida e di-tio-2,2-bis(benzmetil-amida); derivados da guanidina tais como poli-hexa-metileno-biguanida e 1,6-hexa-metileno-bis[5-(4-cloro-fenil)biguanida]; tionas tais como 3,5-di-metil-tetra-hidro-1,3,5-2H-tio-diazina-2-tiona; derivados do triazina tais como hexa-hidro-triazina e 1,3,5-tri-(hidroxi-etyl)-1,3,5-hexa-hidro-triazina; oxazolidina e seus derivados tais como bis-oxazolidina; furano e seus derivados tais como 2,5-di-hidro-2,5-di-alcoxi-2,5-di-alquil-furano; ácidos carboxílicos e seus sais e ésteres tais como ácido sorbico e seus sais e ácido 4-hidro-benzóico e seus sais e ésters; fenol e seus derivados tais como 5-cloro-2-(2,4-di-cloro-fenóxi)fenol; tio-bis(4-cloro-fenol) e 3-fenil-fenol; derivados de sulfona tais como de-iodo-metil-paratolil-sulfona, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-(metil-sulfonil)

piridina e hexa-cloro-di-metil-sulfona.

Exemplos adicionais da presente invenção são descritos nos exemplos ilustrativos que se seguem.

Nos exemplos que se seguem, todos os pormenores preparativos são dados em partes em peso a não ser que estabelecido de outro modo, e os compostos, de acordo com a presente invenção foram submetidos à determinação das propriedades anti-microbianas sob condições esterilizadas como pormenorizada a seguir:

No ensaio microbiológico, ensaiaram-se os compostos quanto à actividade anti-microbiana contra bactérias, fungos e uma levedura. As bactérias utilizadas foram uma ou mais das Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Stphylococcus aureus e Bacillus subtilis. Os fungos/levedura utilizados foram um ou mais do Aspergillus niger, Candida albicanus, Aureobasidium pullulans, Gliocladium roseum e Penicillium pinophilum.

Estes organismos de ensaio passam a ser referidos daqui em diante como EC, PA, SA, BS, AN, CA, AP, GR, e PP respectivamente.

Determinação microbiológica

Dissolveu-se o material a ser ensaiado num solvente adequado e diluiu-se a solução obtida com uma quantidade adicional do mesmo solvente para produzir uma concentração de produto desejada.

Adicionou-se a uma meio ágar adequado uma quantidade da solução do produto para produzir uma concentração desejada do produto. Verteu-se o meio ágar contendo o produto em placas petri e permitiu-se que solidificasse.

Inocularam-se os organismos de ensaio à superfície em placas de ensaio por intermédio de um inoculador multi-pontes. Inoculou-se cada placa de ensaio com bactérias, fungos e leveduras. Incubaram-se as placas durante quatro dias a 25°C.

•
•
•

No fim do período de incubação avaliaram-se as placas, visualmente, quanto ao crescimento de microrganismos. Registou-se a concentração do produto que inibiu o crescimento dum microrganismo particular. Esta é a concentração inibidora mínima (C.I.M.).

Geralmente, os compostos são avaliados contra bactérias para níveis de 25 e 100 ppm, e contra fungos e leveduras para níveis de 5, 25 e 100 ppm.

Exemplo 1

Preparação do sal de sódio de 2-butil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno.

Dissolveram-se 0,64 de 2-butil-4,5-tri-metileno-4-iso-tiazolin-3-ona em 20 partes de água destilada com agitação e adicionaram-se duas porções de hidro-sulfito de sódio (2x0, 2 partes) a 20-25°C, separadas de 30 minutos.

Formou-se imediatamente um precipitado branco que se tornou mais tarde semelhante a alcatrão. Agitaram-se os produtos de reacção durante a noite e depois dissolveram-se por adição de metanol (20 partes) e evaporaram-se num suporte de sílica.

Separaram-se depois os produtos de reacção por "cromatografia intermitente". Eluiu-se primeiro o suporte de sílica na forma duma coluna com éter de petróleo (ponto de ebulição entre 40 e 60°C) e depois com uma mistura de éter de petróleo contendo quantidades crescentes de cloreto de metileno, sendo o cloreto de metileno adicionado em incrementos de 10% em volume até 100% de cloreto de metileno. Eluiu-se a coluna com uma mistura de cloreto de metileno e metanol, tendo-se adicionado o metanol em incrementos de 1% em volume.

Realizou-se cada mudança de fase no sistema eluente depois de 100 partes em volume do eluente.

Eluiu-se o tio-sulfato em fracções contendo entre 9 e 13% em volume de metanol em cloreto de

metíleno. Combinaram-se as várias frações e evaporou-se o solvente para produzir o tio-sulfato como um sódio esbranquiçado (0,47 partes) que amolece a 120°C.

Uma RMN de protão em di-metil-sulfóxido com deuterio produzir os resultados seguintes:

RMN de protão δ (DMSO): 0.85(3H, -CH₃); 1.25(2H, -CH₂-CH₃); 1.40(2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1.85(2H, ring -CH₂-CH₂-CH₂-); 2.55(4H, (ring -CH₂-CH₂-C=)₂); 2.95(2H, -N-CH₂-); 7.60(1H, -NH-)

A RMN de carbono ¹³C produziu os resultados que se seguem:

RMN ¹³C δ (DMSO): 13.6(-C-CH₃); 19.5(-CH₂-CH₃); 21.6(-CH₂-CH₂-CH₂-); 30.9(-CH₂CH₂-CH₂-); 31.2(-N-CH₂-C-); 38.1(-CH₂-CH₂-C-S-); 133.6(-CH₂-C-C-); 141.9(-CH₂-C=S-); 164.5(-C=O).

A determinação microbiostática do tio-sulfato produziu os valores CIM seguintes:

EC	MQ 100 ppm	AN	MQ 100 ppm
PA	MQ 100 ppm	CA	MQ 100 ppm
SA	25 ppm	AP	25 ppm
BS	25 ppm	GR	25 ppm
		PP	100 ppm

MQ = Maior do que.

Exemplo 2

Preparação do sal de sódio de 2-hexil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno.

Repetiu-se o procedimento do Exemplo 1 com exceção que se utilizou 2-hexil-4,5-tri-metíleno-4-isotiazolin-3-ona (1,55 partes) em lugar do 2-butil-4,5-tri-metíleno-4-iso-tiazolin-3-ona.

Separaram-se, de novo, os produtos

de reacção por "cromatografia intermitente" para produzir o sal de sódio de 2-hexil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno como um sólido branco (0,77 partes).

O tio-sulfato produziu o espectro RMN que se segue como uma solução em di-metil-sulfóxido com deutério.

RMN de protão δ (DMSO): 0.8(3H, CH_3-C); 1.2(8H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.4(2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-$); 1.9(2H, ring, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.6(4H, ring $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3.1(2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-$); 7.6(1H, $-\text{NH}-1$).

A determinação microbiostática produziu os resultados que se seguem:

EC	MQ 100 ppm	AN	25 ppm
PA	MQ 100 ppm	CA	100 ppm
SA	25 ppm	AP	25 ppm
BS	25 ppm	GR	100 ppm
		PP	25 ppm

MQ = Maior do que.

Exemplo 3

Preparação do sal de sódio de 2-octil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno.

Agitou-se 2-octil-4,5-tri-metileno-4-iso-tiazolin-3-ona (1,0 partes) durante a noite a 20-25°C em água destilada (25 partes) e hidro-sulfito de sódio (0,2 partes). A análise por cromatografia líquida de capacidade elevada (HPLC) mostrou a presença de 33% do material de partida. Adicionou-se uma porção adicional de hidro-sulfito de sódio (0,2 partes) e agitaram-se os reagentes a 20-25°C durante mais 1 hora. A análise por HPLC mostrou que a reacção ainda estava incompleta pelo que se adicionou mais uma aliquota de hidro-sulfito (0,2 partes) e se agitaram os reagentes durante mais 2 horas. Por HPLC verificou-se que a reacção se apre-

sentava então completa.

Formou-se um precipitado, filtrou-se e lavou-se com água.

Evaporaram-se os filtrados lavados anteriores em sílica e separou-se o hidro-sulfito por "cromatografia intermitente". Eluiu-se a coluna de sílica, primeiro com cloreto de metileno e depois com uma mistura de cloreto de metileno e metanol em que se aumentou a quantidade de metanol por incrementos de 1% em volume. Aumentou-se a quantidade de metanol passo a passo em alíquotas de 100 partes em volume.

Eluiu-se o tio-sulfato em frações de cloreto de metileno contendo de 8 a 11% em volume de metanol. Combinaram-se estas frações e evaporou-se o solvente para produzir o tio-sulfato como um sólido branco (0,62 partes) que amolece a 99°C.

A RMN de protão em di-metil-sulfóxido com deutério produziu os resultados seguintes:

RMN de protão δ (DMSO): 0.9(3H, CH_3-C); 1.25(10H, $-\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}-$); 1.45(2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1.9(2H, ring $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.6(2H, ring $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{S}-$); 2.95(2H, ring $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{C}-$); 3.10(2H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-$); 7.65(1H, $-\text{NH}-$)

A determinação microbiostática produziu os valores CIM seguintes:

EC	100 ppm	AN	MQ 100 ppm
PA	MQ 100 ppm	CA	MQ 100 ppm
SA	100 ppm	AP	100 ppm
BS	100 ppm	GR	100 ppm
		PP	100 ppm

MQ = Maior do que.

Exemplo 4

Preparação do sal de sódio do 2-metil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno.

Agitou-se 2-metil-4,5-tri-metileno-4-iso-tiazolin-3-ona (1 parte) em água destilada (25 partes) a uma temperatura de 20 a 25°C. Adicionou-se hidro-sulfito de sódio (2x 0,2 partes) em duas porções durante 30 minutos. A análise por HPLC indicou a formação de dois produtos.

Filtrou-se o sólido branco que se formou e evaporou-se o filtrado em sílica e separou-se o produto por "cromatografia intermitente". Eluiu-se a sílica em forma duma coluna, primeiro com éter de petróleo (gama de ponto de ebulição 40-60°C) e depois com uma mistura de éter de petróleo e cloreto de metileno em que o último aumentava por incrementos de 10% em volume e, passo a passo, em intervalos de 100 partes em volume. Eluiu-se depois a coluna com uma mistura de cloreto de metileno e metanol em que o último aumentava em intervalos de 2% em volume e de novo passo a passo em aliquotas de 100 partes em volume.

Eluiu-se o tio-sulfato nas frações de cloreto de metileno contendo entre 12 e 18% em volume de metanol.

Combinaram-se estas frações e evaporou-se o solvente para produzir um sólido branco (0,97 partes) que funde acima de 305°C.

A análise elementar produziu os resultados seguintes:

	31.8% C	4.6% H	4.9% N	21.5% S	6.6% Na
<chem>C7H10NO4S2Na.H2O</chem>					
necessita	30.3% C	4.3% H	5.1% N	23.1% S	8.3% Na

RMN de protão δ (D_2O): 2.06(2H, $CH_2-CH_2-CH_2-$); 2.62(2H, $-C-CH_2-\overset{\parallel}{C}-C-$); 1.80(3H, $-N-CH_3$); 3.07(2H, $-C-CH_2-\overset{\parallel}{C}-S-$).

A determinação microbiostática produziu os resultados seguintes:

EC	25 ppm	AN	100 ppm
PA	100 ppm	CA	100 ppm
SA	25 ppm	AP	25 ppm
BS	25 ppm	GR	25 ppm
		PP	25 ppm

Exemplo 5

Preparação do 2-metil-amino-carbonil-1-tio-cianato-ciclo-pent-1-eno.

Dissolveu-se, o sal de sódio de 2-metil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno (1,14 partes) cuja preparação se descreveu no Exemplo 4, em água destilada (10 partes) e agitou-se durante 2 horas a 20-25°C com cianeto de potássio (0,26 partes). Formou-se de imediato um precipitado branco que consistia de tiocianeto que se filtrou, lavou em água e secou produzindo um sólido branco (0,55 partes) que fundia a 181-183°C.

A análise elementar produziu os seguintes resultados:

49.9% C 5.4% H 14.2% N 16.6% S
 $C_8H_{10}N_2OS \cdot 0.5H_2O$ necessita 50.3% C 5.3% H 14.7% N 16.8% S

A RMN de protão em di-metil-sulfoxido com deutério produziu os resultados seguintes:

RMN de protão: (DMSO): 2.0(2H, $-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-$); 2.6(2H, $-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-C-C$); 2.65(3H, $-N-\underline{CH_3}$); 2.8(2H, $-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-C-S$); 8.0(1H, $-NH-$).

A RMN de carbono ^{13}C produziu os resultados seguintes:

RMN ^{13}C (DMSO): 2.17($-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}$); 25.7($-N-\underline{CH_3}$); 25.7($-\underline{CH_2}-C-C$); 31.5($\underline{C}-S$); 112.11($-S-\underline{C}=\underline{N}$); 132.6($-\underline{CH_2}-C-C=O$); 136.6($-\underline{CH_2}-C-S$); 166.4($\underline{C}=O$).

A determinação microbiostática produziu os valores CIM seguintes

EC	25 ppm	AN	MQ 100 ppm
PA	MQ 100 ppm	CA	25 ppm
SA	25 ppm	AP	25 ppm
BS	25 ppm	GR	25 ppm
		PP	ND

ND = Não disponível

Exemplo 6

Prepararam-se uma inoculação mista por cultura dos seguintes organismos, durante 24 horas a 30°C sobre agar nutritivo

<u>Aeromonas hydrophila</u>	(P.R.A. 8)
<u>Proteus rettgeri</u>	(NCIB 10842)
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(BSI ex P.R.A.)
<u>Serratia marcescens</u>	(NCIB 9523)
<u>Alcaligenes sp.</u>	(Lab. isolado AC4)
<u>Pseudomonas cepacea</u>	(Lab. isolado AC5)
<u>Pseudomonas putida</u>	(Lab. isolado AC7)

Prepararam-se suspensão de cada organismo a uma concentração aproximada de 1×10^8 células/ml (câmara de contagem Thoma), concentração em volume correspondente a um quarto da solução Ringers. Preparou-se uma inoculação mista por combinação de volumes iguais de cada suspensão bacteriana.

O sal de sódio de 2-metil-amino-carbonil-1-1-tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno, preparado como descrito nos Exemplo 4, incorporou-se em aliquotas de 50 gr de tinta de emulsão acrílica normalizada contendo 0,2% em peso de extractos de levedura para as concentrações em peso indicadas no quadro que se segue. Inocularam-se estas amostras em 3 ocasiões separadas, intervalos semanais, com 1 parte em volume da inoculação mista e incubou-se 30°C.

Depois dum tempo de contacto de 1, 3 e 7 dias, riscou-se uma pequena alíquota de cada amostra através da superfície duma placa de nutritivo ágar e incubou-

se a 30°C durante 2 dias. Determinou-se a presença ou ausência de crescimento bacteriano visualmente.

Mostram-se os resultados no quadro 1 a seguir incluindo um controlo que não contém tio-sulfato-ciclo-pent-1-eno como biocida.

QUADRO I

Amostra	Concn (ppm)	Crescimento bacteriano (a)								
		semana 1			semana 2			semana 3		
		Tempo (dias)			Tempo (dias)			Tempo (dias)		
		1	3	7	1	3	7	1	3	7
Exemplo 4	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25	2	0	0	1	1	0	1	0	0
	12.5	3	3	0	3	2	0	3	1	0
	5.0	3	3	0	3	2	0	3	1	0
	2.5	3	3	0	3	2	0	3	2	0
Controlo	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Notas ao Quadro 1

- a) 0 significa sem crescimento (colónias não visíveis)
1 significa um vestígio de crescimento visível
2 significa um crescimento ligeiro (algumas colónias visíveis)

- 3 significa crescimento moderado (colónias discretas visíveis, possivelmente com alguma coalescência.
4 significa crescimento denso/confluente (colónias coalescentes totalmente visíveis).

Exemplo 7

Preparação de 1-terc-butil-di-tio-2-metil-amino-carbonil-ciclo-pentano.

Agitou-se 2-metil-4,5-tri-metileno-4-isotiazolin-3-ona (0,78 partes) e terc-butil-mercaptano de sódio (0,56 partes) em conjunto, em metanol (10 partes em volume) a uma temperatura de 20 a 25°C durante 1 hora. Colocaram-se depois os reagentes em água destilada (100 partes em volume) e filtrou-se o produto de reacção dissulfureto (1 parte) que se separa e secou-se. O bissulfureto fundiu a 153-5°C.

A análise elementar para o bissulfureto produziu os resultados seguintes:

$C_{11} H_{19} NOS_2$ necessita 53.8% C, 8.0% H, 5.3% N 25.0% S
53.9% C, 7.8% H, 5.7% N 26.1% S

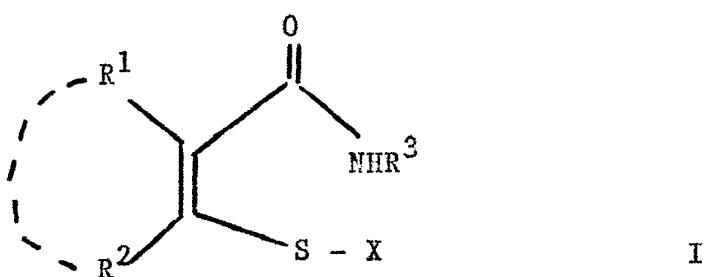
A determinação microbiostática do bissulfureto produziu os valores CIM seguintes:

EC	25 ppm	AN	MQ 100 ppm
PA	MQ 100 ppm	CA	MQ 100 ppm
SA	MQ 100 ppm	AP	MQ 100 ppm
BS	100 ppm	GR	MQ 100 ppm

REIVINDICAÇÕES

- 1^a -

Processo para a preparação de uma composição biocida caracterizada pelo facto de se incorporar como ingrediente activo, numa proporção compreendida entre 0.0001% e 30% em peso, um composto de fórmula geral I



em que

os radicais R^1 e R^2 considerados em conjunto representam uma cadeia polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono ou uma cadeia polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono substituídos pelo menos por um radical alquilo inferior possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

o radical R^3 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo hidrocarbilo ou um grupo hidrocarbilo substituído;

o símbolo X representa o grupo ciano, um grupo $-SO_3M$ ou um grupo $-S-R^4$;

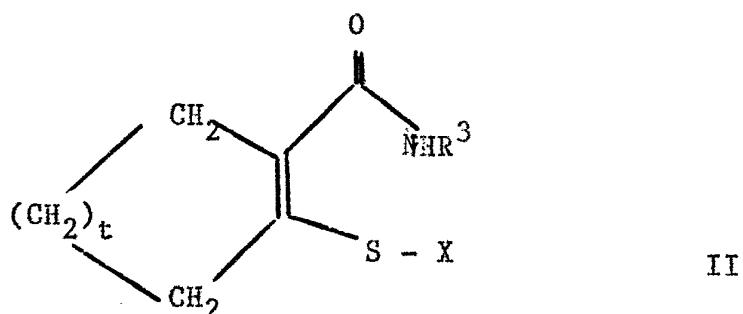
o símbolo M representa um catião cuja valência e quantidade proporcionam um composto neutro; e

o radical R^4 representa um grupo hidrocarbilo ou um grupo hidrocarbilo substituído,

e um veículo industrialmente compatível,

•
•
•

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de se incorporar um composto de fórmula geral II



em que

o radical R^3 e o simbolo X possuem as significações anteriormente definidas; e
o simbolo t representa o inteiro 1 ou 2.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o radical R^3 representar um grupo alquilo possuindo até 12 átomos de carbono.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o radical R^4 representar um grupo alquilo possuindo até 12 átomos de carbono.

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 anteriores caracterizado pelo facto de o símbolo M representar o átomo de hidrogénio ou um metal alcalino ou um ião de amónio quaternário.

•
•
•

- 6^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se incorporar um composto seleccionado entre

2-metil-amino-carbonil-1-tio-cianato-ciclopent-1-eno,
o sal sódico de 2-metil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-
-ciclopent-1-eno,
o sal sódico de 2-butil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-
-ciclopent-1-eno,
o sal sódico de 2-hexil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-
-ciclopent-1-eno,
o sal sódico de 2-octil-amino-carbonil-1-tio-sulfato-
-ciclopent-1-eno, ou
1-terc-butil-ditio-2-metil-amino-carbonil-ciclopenteno.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 26 de Setembro de 1990, sob o Nº. 9020924.8.

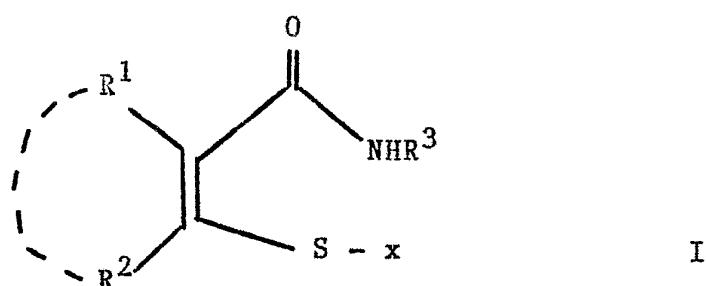
Lisboa, 25 de Setembro de 1991



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS CONTENDO DERIVADOS DE 4,5-POLIMETILENO-4-ISOTIAZOLIN-3-ONAS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição biocida que compreende incorporar-se como ingrediente activo, numa proporção compreendida entre 0,0001% e 30% em peso, um composto de fórmula geral I



em que

os radicais R¹ e R² considerados conjunto representam uma cadeia polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono ou uma cadeia polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono substituídos pelo menos por um radical alquilo inferior possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

o radical R³ representa o átomo de hidrogénio ou um grupo hidrocarbilo ou um grupo hidrocarbilo substituído;

o símbolo X representa o grupo ciano, grupo-SO₃M ou um grupo -S-R⁴;

o símbolo M representa um catião cuja valência é quan-

— tidade proporcionam um composto neutro; e
o radical R^4 representa um grupo hidrocarbilo ou um
grupo hidrocarbilo susbstituido,
em veículo industrialmente compativel.