

(11) *Número de Publicação:* PT 94838 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C323/60 A

A01N037/36 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.07.27

(30) *Prioridade:* 1989.07.28 US 387053

1989.07.28 US 387452

1990.06.05 US 533566

(43) *Data de publicação do pedido:*

1991.03.20

(45) *Data e BPI da concessão:*

12/96 1996.12.26

(73) *Titular(es):*

ROHM AND HAAS COMPANY

100 INDEPENDENCE MALL WEST

FILADELFIA, PENNSYLVANIA 19 105 US

(72) *Inventor(es):*

DAVID RICHARD AMICK

US

KATHERINE ELEANOR FLYNN

US

CHERYLANN SCHIEBER

DE

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO

RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BETA-TIOACRILAMIDAS S-SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

BETA-TIOACRILAMIDAS; MICROBICIDA; FUNGICIDA

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.838

REQUERENTE: ROHM AND HAAS COMPANY, norte-americana, com sede em Independence Mall West, Philadelphia, Pennsylvania 19105, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de beta-tioacrilamidas S-substituídas e de composições microbidas que as contêm"

INVENTORES: David Richard Amick,
Katherine Eleanor Flynn,
Cherylan Schieber,

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

U.S.A., 28 de Julho de 1989, sob os N.ºs.: 387,053 e 387,452

U.S.A., 05 de Junho de 1990, sob os N.ºs.: 533,566 e 533,568

4

ROHM AND HAAS COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BETA-TIOACRILAMIDAS

S-SUBSTITUIDAS E DE COMPOSIÇÕES

MICROBICIDAS QUE AS CONTEM"

A presente invenção refere-se a novas beta-tioacrilamidas S-substituídas e à sua utilização como microbicidas.

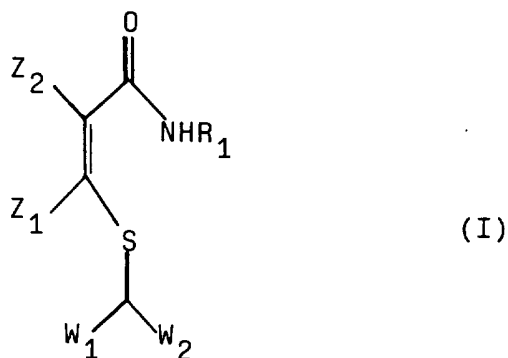
Consideram-se pertinentes as seguintes referências, embora não sugiram nem descrevam a presente invenção: patente de invenção norte-americana U.S.-A-3.914.301 e W. D. Crow e I. Gosney, Aust. J. Chem., 22 (1969) 765-774.

Existe uma necessidade permanente de microbicidas alternativos especialmente microbicidas aperfeiçoados e a presente invenção baseia-se na descoberta de novos compostos que são úteis como tal.

Daqui em diante o termo "microbicida" incluirá, embora a isso não se limite, bactericidas, fungicidas e algicidas e actividade microbiana referir-se-à à eliminação e também à inibição ou prevenção do crescimento de organismos microbianos,

tais como bactérias fungos, ou algas.

Deste modo, a presente invenção proporciona compostos de fórmula geral



na qual R_1 representa um grupo alquilo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_5-C_7 ou um grupo arilo, aralquilo ou alcarilo em que o grupo se encontra, eventualmente, substituído com um átomo de cloro/ou com um radical alquilo C_1-C_4 ; os símbolos Z_1 e Z_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; e os símbolos W_1 e W_2 representam, cada um, independentemente, um grupo de remoção de electrões de preferência grupos de fórmulas geral COR_2 e COR_3 , respectivamente, em que R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, um grupo alcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, alcarilamino, um grupo amino ou alquilamino substituídos por um heterocíclico, heterociclos contendo um átomo de azoto, um grupo arilo ou alcenilo, todos opcionalmente substituí-

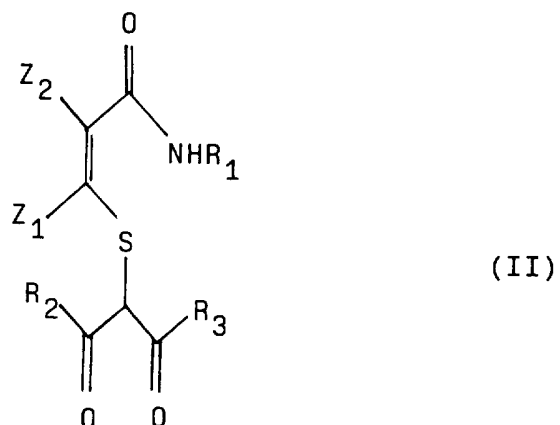
dos, por um ou mais átomos de halogéneo, grupos alquilo, alcoxi, ciano ou nitro.

Num outro aspecto, a presente invenção compreende a utilização destes compostos como microbicidas, especialmente como bactericidas ou como fungicidas. Num outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para evitar ou inibir o crescimento de bactérias, fungos ou de algas num local sujeito a ou susceptível de contaminação, que consiste na incorporação, no interior ou sobre o local, do composto anterior numa quantidade eficaz para impedir ou inibir o referido desenvolvimento.

Um outro aspecto da presente invenção, consiste num método para a preparação de um composto tal como anteriormente se definiu, que consiste em fazer reagir uma isotiazolina-3-ona com um reagente nucleófilo de fórmula geral $W_1-CH_2-W_2$, de preferência $R_2-CO-CH_2-CO-R_3$.

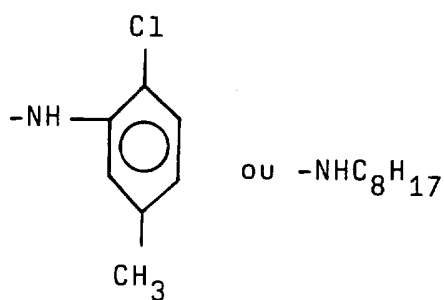
Embora os compostos da presente invenção e as composições que os contêm sejam geralmente utilizáveis como microbicidas, têm utilidade especial como bactericidas, especialmente como fungicidas.

Os compostos preferidos da presente invenção têm a fórmula geral



na qual R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 e Z_2 têm os significados definidos antes.

De preferência, R_2 representa um grupo Et-O e R_3 representa um grupo de fórmula



Prefere-se, em especial que R_2 represente um grupo $-CH_3$ e R_3 represente um grupo $-CH_3$.

De preferência, Z_1 e Z_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de cloro e, com maior preferência, um átomo de hidrogénio. O símbolo R_1 pode representar, em especial um grupo

arilo, aralquilo, ou alcarilo (por exemplo, fenilo, benzilo, ou fenetilo) cada um deles opcionalmente substituído com átomos de cloro e/ou grupos alquilo C_1-C_4 ou em alternativa, com grupos ciclo-hexilo ou $n-C_8-H_{17}$. Dá-se especial preferência aos grupos fenilo, 4-cloro-fenilo e $n-C_8-17$. As beta-tioacrilamidas da presente invenção são especialmente úteis em qualquer local sujeito a contaminação por bactérias ou fungos. Os locais habitualmente sujeitos a contaminação por bactérias encontram-se em sistemas aquosos, tais como água de refrigeração, água de lavagens, nas lavandarias, sistemas óleo/água, tais como óleos de corte, campos petrolíferos e similares onde é necessário aniquilar os microrganismos ou controlar o seu desenvolvimento.

Os locais específicos para aplicação de agentes anti-microbianos incluem desinfectantes, produtos para sanitários, produtos de limpeza, desodorizantes, sabões líquidos e em pó, produtos para remoção de películas, produtos para remoção de óleos ou gorduras, produtos químicos utilizados na alimentação, produtos químicos utilizados nos lacticínios, conservantes alimentares, conservantes de alimentos para animais, produtos para conservação de madeira, pinturas, produtos para tingir, corantes, mildicidas, anti-sépticos médicos e hospitalares, líquidos para trabalhar o metal, água de refrigeração, lavadores de ar, produção de petróleo, tratamento de papel, eliminadores de lixos em fábricas de papel, produtos petrolíferos, produtos de aderência, têxteis, pastas de pigmentos, látexes, tratamento de couros e peles, combustíveis derivados de petróleo, combustíveis

para motores a jacto, produtos higiénicos para lavandarias, formulações agrícolas, tintas, exploração mineira, produtos não fabricados em tear, armazenagem de petróleo, borracha, processamento de açúcar, tabaco, piscinas, cosméticos, produtos de higiene, produtos farmacêuticos, produtos de lavagem doméstica, aditivos de combustíveis para motores diesel, ceras e vernizes, sistemas de electrodeposição, produtos de diagnóstico, dispositivos médicos, sistemas de purificação de águas, sistemas de filtração, redes de pesca, produtos anti-sujidade marinha e em outras aplicações em que exista o contacto entre material orgânico e água sob condições que permitam o desenvolvimento de microrganismos indesejáveis.

Também se podem aplicar soluções de beta-tioacrilamidas em substratos sólidos, tais como tecidos, curtumes ou madeiras, como conservantes ou misturadas com plásticos. É sabido na especialidade que as características dos microbicidas podem ser, frequentemente, melhoradas por associação com um ou mais microbicidas diferentes. Existem, de facto, numerosos exemplos de associações sinérgicas. Deste modo, podem associar-se vantajosamente outros microbicidas conhecidos, tais como as isotiazolonas, com as beta-tioacrilamidas da presente invenção. Ver Industrial Antimicrobial Agents Encyclopedia of Chemical Technology, volume 13, para obtenção de uma lista de outros microbicidas adequados.

As indústrias mais específicas e as aplicações para os compostos são as seguintes:

Indústria

Aplicação

Aderentes, Vedantes

Aderentes

Agentes de calafetagem

Vedantes

Agricultura/cadeia alimentar

Adjuvantes de conservação

Ingredientes activos para a agricultura

Conservantes químicos para a agricultura

Conservação de formulações para a agricultura

Conservação de alimentos para animais

Produtos químicos para a indústria de laticínios

Conservação de fertilizantes

Conservação de produtos alimentares

Produtos químicos para pro-

cessamento de alimentos

Conservação de sementes

Protecção de produtos agrícola-
las após a colheita

Processamento do açúcar

Tabaco

Produtos para construção

Asfalto/concreto

Modificadores de cimento

Produtos para construção

Isolantes para tectos

Estuque sintético

Isolantes para paredes

Cimento para junções

Cosméticos e artigos de
higiene

Cosméticos

matérias-primas para cosméti-
cos e

Produtos de higiene

Produtos de higiene

Desinfectantes,
Antissépticos

Antissépticos

Desinfectantes

Emulsões, dispersões

Dispersões aquosas

Pigmentos em dispersão

Látex

Emulsões fotográficas

Pastas de pigmentos

Entrelaçamento de polímeros

Produtos formulados
para uso doméstico

Amaciadores para tecidos

Produtos para polimento

Ceras

Detergentes para lavagem ma-
nual de loiça

Matérias-primas

Detergentes líquidos

Sabonetes

Processamento Industrial

Pintura por electrodeposição

Banhos, lavagens

Tratamento prévio por electro-
deposição, lavagens posteriores

Conservação de fluídos indus-
triais

Banhos de pasteurização

Conservação auxiliar de
processamento

Tratamento Industrial de
Água

Lavadores de ar

Torres de refrigeração

Água de refrigeração

Refrigeração de água

Conservação/tratamento das
ripas de madeira das torres
de refrigeração e dos membros
estruturais

Aquecedores

Pasteurização nas fábricas de
cerveja

Sistema de refrigeração de
água em circuito fechado

Lavandaria

Produtos para lavagem de roupas
para uso doméstico

Artigos de lavandaria

Água para lavagem nas lavandarias

Artigos higiênicos para lavandarias

Curtumes, Produtos
de Couro

Curtumes e peles

Curtumes e produtos de pele

Lubrificantes,
auxiliares hidráulicos

Fluídos e lubrificantes
para automóveis

Lubrificantes de transmissão

Massas

Fluídos hidráulicos

Lubrificantes

Dispositivos Médicos

Enzimas para diagnóstico

Conjuntos para diagnóstico

Dispositivos Médicos

Trabalho de metais e
aplicações que lhe estão
associadas

Fluidos de corte

Limpeza de metais

Fluidos para trabalhar metais

Controlo de odores
(ingrediente activo)

Condicionadores de Ar

Alojamentos de animais

Materiais para revestimento
de alojamentos de gatos

Preparações químicas para
artigos de higiene

Humidificadores

Desodorizantes Industriais

Formulações sanitárias

Desodorizantes

Tintas e produtos de
revestimento

Emulsões

Tintas

Papel, e polpa de madeira
e seus produtos

Materiais absorventes de papel
e de polpa de madeira

Materiais para embalagem de
papel e de polpa de madeira

Papel

Produtos de papel

Tratamento de papel

Invólucros para sabão

Polpa de madeira

Produtos da polpa de madeira

Fábricas de Papel

Eliminadores de limos das
fábricas de papel

Pastas de polpa e de papel

Refinação de Petróleo,
combustíveis

Combustíveis para a aviação
(combustíveis para motores a
jacto, gasolina para a aviação)

Oleos combustíveis para queima-
dores e turbinas e combustível
diesel

Pastas de carvão mineral

Aditivos para combustíveis diesel

Combustíveis diesel

Combustíveis

Gasolina

Oleos de aquecimento

Hidrocarbonetos

Petróleo de iluminação

Gases liquefeitos de petróleo

Matérias-primas de petroquímica

Produtos de petróleo, armazena-
gem transporte e produção

Produtos reciclados do petróleo

Oleos combustíveis residuais

Oleos para turbinas

Produtos Químicos para Fotografia
e seu Processamento

Processamento Fotográfico-
água de lavagens, lavagens
Fotoprocessamento

Produtos químicos para pro-
cessamento das chapas foto-
gráficas (reveladores, esta-
bilizantes, etc)

Impressão

Soluções de origem (impressão)
Componentes da tinta (pigmen-
tos resinas, dissolventes, etc)
Tintas

Produtos de Higiene

Produtos de higiene
Produtos de higiene para a
indústria de laticínios
Produtos para a higiene dentária
Produtos higiênicos para fer-
mentação
Produtos higiênicos para a pre-
paração de alimentos
Produtos higiênicos para o pro-
cessamento alimentar
Produtos sanitários para uso
médico

Produtos higiénicos para limpeza de gorduras

Produtos sanitários para uso em Veterinária

Sabões, detergentes

Produtos de limpeza

produtos de limpeza

Detergentes

Produtos de limpeza para uso doméstico

Produtos de limpeza para uso industrial

Sabões líquidos

Produtos para remoção de gorduras

Sabões em pó

Matérias-primas para produtos de limpeza

Sabões

Agentes tensioactivos

Têxteis, produtos têxteis

Tecidos armazenados

Serapilheiras

Lonas

Artigos de lona

Protecção de tapetes

Tapetes

Vestuário

Tecidos para revestimento

Cortinados

Indústria de tecidos

Engenharia têxtil

Fibras

Geotêxteis

Artigos fabricados a partir de
têxteis

Tecidos de malha

Malhas

Tecidos não fabricados por te-
celagem

Cordas

Cobertores de lã

Acessórios têxteis

Produtos têxteis

Artigos para estofos

Tecidos fabricados por tecelagem

Fios

Processamento Têxtil

Fixadores de corantes

	Corantes
	Lubrificantes de fibras
	Modificadores manuais
	Colas
	Fluidos para processamento têxtil
Terapêutica (activos ou conservantes)	Saúde animal/veterinária
	Aquacultura
	Estomatologia
	Saúde humana
	farmacêuticas/terapêuticas
Purificação da água	Leitos de carvão
	Resinas de desionização
	Filtros
	Membranas
	Membranas para osmose inversa
	Ultrafiltros
	Purificação da água
	Condutas de purificação da água,
	Canalizações
Aplicações em madeira	Produtos para tingir a madeira

Mistas

Madeiras

Produtos de madeira

Alcoois

Géis ou água para incorpora-
ção em leitos

Cerâmicas

Lavagem de caixas de lentes
de contacto

Circuitos electrónicos

Produtos químicos para electró-
nica

Produção de alimentos por en-
zimas

Enzimas

Enzimas-produção industrial

Almofadas de gel

Anti-sujidade marinha

Mildiocidas

Madeira

Plásticos

Lavandarias

Exploração mineira

Látex de borracha natural

Água de injeção em campos petrolíferos, incluindo fluidos de injeção para aumentar a recuperação, fluidos de perfuração, fractura e finalização

Condutas

Plásticos

Sistemas de polímeros

Polímeros e resinas (naturais e de síntese)

Conservação de reagentes

Borracha

Produtos de borracha

Produtos para remoção de películas

Protectores sólidos/películas decorativas

Corantes

Piscinas

Tratamento de desperdícios

Leitos de água

Os compostos beta-tioacrilamidas da presente invenção são especialmente úteis como fungicidas. Podem aplicar-se sob a forma de pulverizações fungicidas, de acordo com os métodos comumente utilizados, tais como pulverizações hidráulicas convencionais de elevada capacidade, pulverizações de baixa capacidade, jactos de ar, pulverizações aéreas e dispersão de pós por via aérea. A diluição e a quantidade de aplicação dependerão do tipo de equipamento utilizado, do método e da frequência da aplicação desejada e das doenças que se pretenda controlar, mas a quantidade eficaz para aplicação está habitualmente compreendida entre cerca de 5 g e cerca de 22 Kg, de preferência entre cerca de 0,010 e cerca de 1,0 Kg por hectare.

Como um protector das sementes, a quantidade de fungicida lançada sobre as sementes está, geralmente, numa proporção de dosagem compreendida entre cerca de 0,0001 e cerca de 10 g, de preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 10 g por quilograma de sementes. Como um fungicida aplicado no solo, podem incorporar-se as beta-tioacrilamidas no solo ou aplicar-se na superfície, geralmente, numa proporção compreendida entre cerca de 0,01 e cerca de 22 Kg, de preferência entre cerca de 0,05 e cerca de 11 Kg e com maior preferência numa proporção compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 3,3 Kg por hectare. Como fungicidas foliares podem aplicar-se as beta-tioacrilamidas numa proporção compreendida entre cerca de 0,01 e cerca de 11 Kg, de preferência entre cerca de 0,02 e cerca de 5,5 kg e com maior preferência entre cerca de 0,1 e cerca de 3,3 Kg por hectare.

A presente invenção é útil para o controlo dos fungos e pode ser utilizada em diversos locais, tais como, nas sementes, no solo e sobre a folhagem. Com tais objectivos podem utilizar-se estes compostos na forma técnica ou pura de preparação, como soluções ou como formulações. Habitualmente, os compostos são incorporados em veículos ou formulam-se de modo a torná-los adequados para a sua subsequente disseminação como fungicida. Podem, por exemplo, formular-se estas beta-tioacrilamidas sob a forma de pós molháveis concentrados emulsionáveis, pós, formulações granulares, aerossóis ou concentrados de emulsões fluíveis. Nestas formulações expandem-se as beta-tioacrilamidas com veículos sólidos ou líquidos e, se desejado, incorporam-se agentes tensioactivos adequados.

E geralmente desejável, especialmente no caso de composições para pulverização foliar, incluir adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes de alastramento, agentes de dispersão, agentes de fixação, agentes de aderência e similares, de acordo com as práticas agrícolas. Estes adjuvantes geralmente utilizados na especialidade são referidos em McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Emulsifiers and Detergents/ Functional Materials e McCutcheon's Functional Materials publicados anualmente por McCutcheon Division of MC Publishing Company (New Jersey). De um modo geral as beta-tioacrilamidas da presente invenção podem ser dissolvidas em dissolventes adequados, tais como acetona, metanol, etanol, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, e podem expandir-se estas soluções com

água. As concentrações da solução podem estar compreendidas entre 1% e 90%, de preferência entre 5 e 50% (percentagem em peso). Para a preparação dos concentrados emulsionáveis, podem dissolver-se as beta-tioacrilamidas em dissolventes orgânicos adequados ou numa mistura de dissolventes, conjuntamente com um agente emulsionante que permita a dispersão do fungicida na água. A concentração do ingrediente activo nos concentrados emulsionáveis está habitualmente compreendida entre 10% e 90% e nos concentrados de emulsões fluíveis pode mesmo atingir os 75% (percentagem em peso). Podem preparar-se as composições fluíveis aquosas de beta-tioacrilamidas com uma concentração do ingrediente activo compreendida entre 5 e 70% em peso, de preferência entre 20 e 50% em peso.

Prepara-se uma composição fluível típica, triturando a húmido, uma mistura de 35 partes de beta-tioacrilamidas, 10 partes de argila Barden, 4 partes de ligno-sulfonato de sódio, 1 parte de um agente molhante aniónico e 50 partes de água.

Podem preparar-se os pós molháveis adequados para pulverização, misturando o composto beta-tioacrilamida com um sólido finamente dividido, tal como argila, silicatos inorgânicos e carbonatos e sílicas e incorporando, nessas misturas, agentes molhantes, agentes de fixação e ou agentes dispersantes. A concentração do ingrediente activo nessas composições está geralmente compreendida entre 5% e 98%, de preferência entre 40% e 75% (percentagem em peso), que se obtém misturando 50 partes de

um ingrediente activo seleccionado entre as beta-tioacrilamidas S-beta-dicarbonilo- substituídas dos Exemplos 1-69, 45 partes de um dióxido de silício precipitado, hidratado e de síntese, vendido sob a marca comercial Hi-Sil, 1 parte de agente molhante sulfonato naftalénico aniónico e 4 partes de ligno-sulfonato de sódio (Marasperse N-22). Numa outra preparação utilizou-se uma argila de tipo caulino (Barden) em vez de Hi-Sil no pó molhável anterior e numa outra destas preparações substituiu-se 25% de Hi-Sil por um sílicoaluminato de sódio sintético, vendido sob a marca comercial Zeolex 7. Prepararam-se pós misturando as amidas e os sais e os seus complexos com sólidos inertes finalmente divididos que podem ser de natureza orgânica ou inorgânica. Os materiais úteis para esta finalidade incluem flores, sílicas, silicatos, carbonatos, talco e argilas. Um método conveniente para a preparação de um pó consiste em diluir um pó molhável num veículo finamente dividido. Os concentrados em pó que contêm 20% a 80% (percentagem em peso) do ingrediente activo são preparados de modo convencional e subsequentemente diluídos até à concentração de utilização de 1% a 10%.

Também se podem utilizar os compostos da presente invenção em associação com outros fungicidas tais como:

a) ditiocarbamatos e derivados, tais como: dimetilditiocarbamato férrico (ferbam), dimetilditiocarbamato de zinco (ziram), etilenobisditiocarbamato de manganês (maneb) e o seu produto de coordenação com o ião zinco (mancozeb), etilenobisditiocarbamato

de zinco (zineb), propilenobisditiocarbamato de zinco (propineb), metilenoditiocarbamato de sódio (Metham), dissulfureto de tetrametiltiuram (thiram), o complexo de zineb e de dissulfureto de polietileno-tiuram, 3,5-dimetil-1,3,5-2H-tetra-hidrotiadiazina-2-tiona (dazomet); e misturas destes e misturas com sais de cobre;

b) derivados de nitrofenol, tais como: crotonato de dinitro-(1-metil-heptil)-fenilo (dinocap), 2-sec-butil-4,6-dinitrofenil-3,3-dimetilacrilato (binapacryl) e carbonato de isopropilo e 2-sec-butil-4,6-dinitrofenilo;

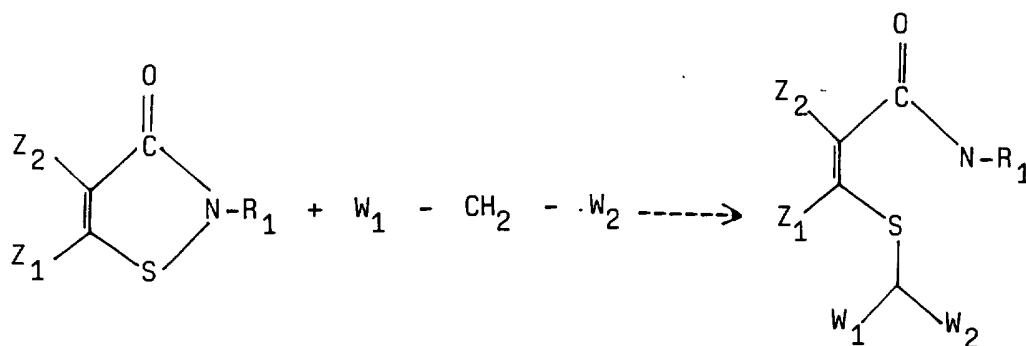
c) estruturas heterocíclicas, tais como: Systhane (uma marca registada de Rhom e Haas para miclobutanilo), triademifon, N-triclorometiltiotetra-hidroftalimida (captan), N-triclorometiltioftalimida (folpet), acetato de 2-heptadecil-2-imidazol (glíodina), 2-octillisotiazolona-3,2,4-dicloro-6-(o-cloroanilino)-s-triazina, ftalimidofosforotioato de dietilo, 4-butil-1,2,4-triazol, 5-amino-1-[bis(dimetilamino)-fosfini]-3-fenil-1,2,4-triazol, 5-etoxi-3-triclorometil-1,2,4-tiadiazol, 2,3-diciano-1,4-ditiaantraquinona (dithianon), 1,3-ditiolo[4,5-b]quinoxalina-2-tiona (thioquinox), 1-(butilcarbamoil)-2-benzimidazol-carbamato de metilo (benomil), 2-4'-(tiazolil)-benzimidazol (tiabendazol), 4-(2-clorofenil-hidrazono)-3-metil-5-isoxazolona, 3-(3,5-diclorofenil)-5-etenil-5-metil-2,4-oxazolidinodiona (vinclozolin), 3-(3,5-diclorofenil)-N-(1-metiletil)-2,4-di-alfa-oxo-1-imidazolinocarboxamida (diclorofenil)-1,2-dimetilciclopropano-1,2-dicarboximida (procimidona), beta-(4-clorofenoxi)-alfa-

-(1,1-dimetiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol (triadimenol), 1-(4-clorofenoxi)-3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butano-na (triadimefon), beta-[(1,1'-bifenil)-4-iloxi]-alfa-(1,1-dime-tiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol (bitertanol), 2,3-dicloro-N-(4-fluorofenil)-maleimida (fluoroimida), 1,2-[2,4-dicloro-fenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol, pi-ridina-2-tiol-1-óxido, sulfato de 8-hidroxiquinolina e os seus sais metálicos, 2,3-di-hidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxa-tiína-4,4-dióxido, 2,3-di-hidro-5-carboxanilido-6-metil-1,4-oxatiína, alfa-(fenil)-alfa-(2,14-diclorofenil)-5-pirimidinil-metanol (triarimol), cis-N-[(1,1,2,2-tetracloroetil)-tio]-4-ciclo-hexano-1,2-dicarboximida, 3-[2-(3,5-dimetil-2-oxiciclo-hexil)-2-hidroxi]-glutarimida (ciclo-heximida), ácido-desi-droacético, N-(1,1,2,2-tetracloroetiltio)-3a,4,7,7a-tetra-hidro-ftalimida (captafol), 5-butil-2-etilamino-4-hidroxi-6-metil-pi-rimidina (ethimirol), acetato de 4-ciclododecil-2,6-dimetil-morfolina (dodemorph) e 6-metil-2-oxo-1,3-ditio[4,5b]quino-xalina (quinometionato);

d) fungicidas halogenados mistos tais como: tetracloro-p-ben-zoquinona (cloranil), 2-3-dicloro-1,4-naftoquinona (diclone), 1,4-dicloro-2,5-dimetoxibenzeno (clorneb), ácido 3,5,6-tricloro-o-anísico (tricamba), 2,4,5,6-tetracloroisofalonnitrilo (TCPN), 2,6-dicloro-4-nitroanilina (dicloran), 2-cloro-1-nitropropano, policloronitrobenzenos, tais como: pentacloronitrobenzeno (PCNB) e tetrafluorodicloroacetona;

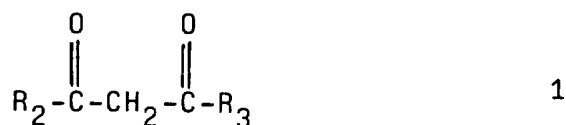
- e) antibióticos fungicidas, tais como: griseofulvina, casugamicina e estreptomicina;
- f) fungicidas à base de cobre, tais como: hidróxido de cobre, óxido cuproso, cloreto cúprico básico, carbonato de cobre básico, terftalato de cobre, naftalenato de cobre e mistura de Bordeaux; e
- g) fungicidas mistos, tais como: difenilo, sulftona, acetato de dodecilguanidina (dodina), acetato de fenil-mercúrio, N-etil-mercúrio-1,2,3,6-tetra-hidro-3,6-endometano-3,4,5,6,7,7-hexa-cloroftalimida, p-dimetilaminobenzeno-sulfonato de sódio, isotiocianato de metilo, 1-tiociano-2,4-dinitrobenzeno, 1-feniltio-semicarbazida, compostos que contêm níquel, cianamideto de cálcio, calcário sulfuroso 1,2-bis(3-metoxycarbonil-2-tio-ureído)-benzeno, (tiofanato-metilo).

Podem preparar-se as beta-tioacrilamidas da presente invenção fazendo reagir uma isotiazolina-3-ona eventualmente substituída, com um agente nucleófilo adequado. Pode representar-se esquematicamente esta reacção, conforme se segue:

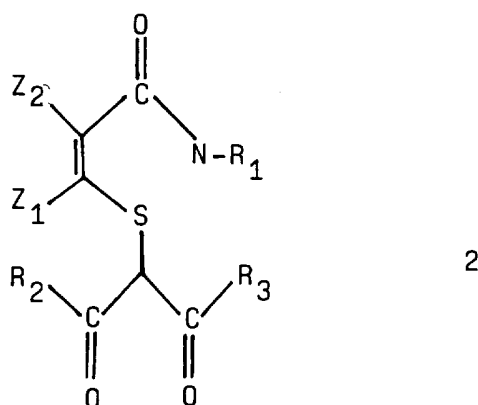


em que R_1 , W_1 , W_2 , Z_1 e Z_2 têm os significados definidos antes.

O agente nucleófilo tem a fórmula geral



resultando, por isso, a formação do composto



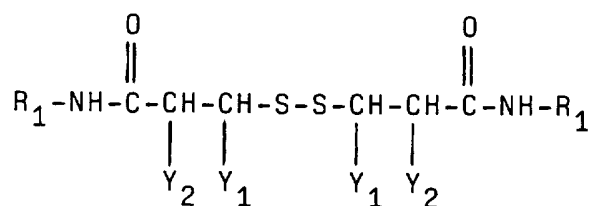
Deste modo, alguns agentes nucleófilos preferidos, embora não se limitem apenas a estes, que se podem utilizar para clivar o anel da isotiazolin-3-ona, incluem compostos tais como beta-dicetonas (por exemplo, 2,4-pentanodiona), beta-ceto-ésteres, acetoacetamidas N-substituídas, acetoacetanilidas, ésteres de malonamidas N-substituídas e malonamidas N,N'-substituídas.

Na preparação dos compostos da presente invenção, utilizam-se, geralmente, quantidades equimolares de 4-isotiazolin-3-

-ona e do reagente nucleófilo. A formação conveniente, in situ, de etóxido de sódio a partir de sódio metálico em etanol absoluto, pode utilizar-se de forma vantajosa para facilitar a reacção entre a 4-isotiazolin-3-ona e o reagente nucleófilo, permitindo que se efectue a captura de um protão do reagente nucleófilo de fórmula geral $W_1-CH_2-W_2$. O especialista tem conhecimento de outros meios alternativos para captura de protões que incluem, embora não se limitem, a utilização de hidreto de sódio, de diisopropilamideto de lítio que se prepara de um modo conveniente in situ, a partir de diisopropilamina e de n-butillítio e fluoreto de tetra-n-butilamónio. Efectua-se, geralmente a reacção entre o reagente nucleófilo e a 4-isotiazolin-3-ona a uma temperatura compreendida entre cerca de $-10^{\circ}C$ e cerca de $100^{\circ}C$, de preferência compreendida entre 0° e $25^{\circ}C$. Podem utilizar-se diversos dissolventes orgânicos, quando se efectua a reacção, se se desejar, dando-se preferência aos dissolventes alcoólicos, éteres cíclicos ou acíclicos, alcanos, ou dialquilamidas. Não se pode, contudo, utilizar qualquer dissolvente ou mistura de dissolventes que interfira com a reacção.

Sob condições de pH elevado esta reacção é reversível, originando composições constituídas por ambos os compostos e o precursor 4-isotiazolin-3-ona.

Podem preparar-se todos os compostos intermédios isotiazolin-3-ona por ciclização de uma dissulfuretodiamida de fórmula geral



na qual os símbolos Y_1 e Y_2 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ e R_1 tem o significado definido antes. Efectua-se a ciclização fazendo reagir a dissulfuretodiamida com um agente de halogenação. Pode utilizar-se qualquer agente de halogenação, nesta reacção, dando-se preferência ao cloro e ao cloreto de sulfurilo. A ciclização da dissulfuretodiamida tem lugar quando se utilizam na reacção 3 equivalentes molares de agente de halogenação/equivalente molar de dissulfuretodiamida. Utilizando um excesso de agente de halogenação, pode halogenar-se a isotiazolin-3-ona nas posições 4 e/ou 5 do anel. Quando se encontram disponíveis 5 equivalentes molares de agente de halogenação, tem lugar a mono-halogenação. Para a di-halogenação são necessários 7 equivalentes molares de agente de halogenação. O processo de ciclização efectua-se num largo intervalo de temperatura, não sendo crítica a temperatura nesta reacção.

Geralmente a ciclização efectuar-se-à a uma temperatura compreendida entre -10°C e 100°C . Efectua-se esta reacção no seio de um dissolvente inerte não aquoso, tal como acetato de etilo, dicloreto de etileno, benzeno, tolueno, xileno e similares.

Apresentam-se os exemplos que se seguem a fim de melhor ilustrar a presente invenção, não devendo, de modo algum, ser considerados como limitativos do âmbito da invenção. Todas as partes e percentagens são em peso e todas as temperaturas são em graus Celsius, salvo indicação em contrário.

EXEMPLO 1A

Preparação de N-n-Octil-cis-3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada de 2,41 ml (0,0235 mole) de 2,4-pentanodiona em 20 ml de etanol absoluto, sob atmosfera de azoto, adicionou-se 8,78 ml (0,0235 mole) de uma solução a 21% em peso de etóxido de sódio em etanol absoluto. Decorridos 20 minutos, formou-se uma pasta amarela-clara. Arrefeceu-se esta mistura até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 5 g (0,0235 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 5 ml de etanol absoluto. Após a adição deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 5 horas. Depois, verteu-se a mistura em 200 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10% e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se uma vez com água e várias vezes com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio até o composto utilizado nas lavagens apresentar um pH neutro. Depois, lavou-se a camada orgânica com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu um sólido ama-

relo claro que se recristalizou em uma mistura de hexano/acetato de etilo para se obter 4,84 g (rendimento de 66%) de N-n-octil--cis-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida sob a forma de um sólido branco cristalino, p. f. 87°-89°C.

EXEMPLO 1B

Síntese de N-(p-clorofenil)-2-metil-3-cloro-cis-3-tio-(1-acetil-propan-2-on-1-il)-acrilamida

A. Colocou-se, num balão de 500 ml, com 4 tubuladuras equipada com agitador mecânico, com um funil de adição e um termômetro, 80 ml de acetato de etilo que se havia arrefecido até 0°C. Em seguida, adicionaram-se, 12,0 g (0,026 mole) de N,N'-bis(p-clorofenil)-3,3'-ditiodiisobutiramida e 17,7 g (0,131 mole) de cloreto de sulfurilo, ambos em 24 porções iguais, com agitação, durante um período de 1 hora. Após ter-se deixado aquecer a mistura resultante até à temperatura ambiente, concentrou-se a solução amarelada sob condições de pressão reduzida. Recristalizou-se o resíduo sólido em 2-propanol, para se obterem 6,1 g (89% de rendimento) do intermédio 2-(p-clorofenil)-4-metil-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona sob a forma de agulhas brancas, p. f. 105°-106°C.

B. A um balão de três tubuladuras de 500 ml, purgado com azoto, equipado com um condensador, agitador de barra magnética e um termômetro, adicionou-se 75 ml de etanol absoluto. Adicionou-

-se pedaços de metal de sódio recentemente cortados (0,53 g, 0,023 mole), com agitação a uma velocidade tal que a temperatura da mistura se conservasse inferior a 35°C. Após todo o sódio se ter dissolvido, adicionou-se, gota a gota, 2,31 g (0,023 mole) de 2,4-pentanodiona, durante um período de 10 minutos com agitação. Após ter-se deixado a solução em agitação durante 15 minutos, adicionou-se 6,0 g (0,023 mole) de 2-(p-clorofenil)-4-metil-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona em 60 ml de etanol absoluto aquecido, durante um período de 20 minutos, conservando a temperatura da reacção inferior a 30°C. Agitou-se a mistura durante mais 1 hora e depois verteu-se, com agitação, numa solução de HCl 2N, arrefecida em gelo. Removeu-se o precipitado sólido por filtração e lavou-se três vezes com água fresca. Secou-se o sólido sob vazio a 40°C para se obterem 7,8 g (93,5% de rendimento) de produto que recristalizou em etanol absoluto sob a forma de agulhas brancas, macias; p. f. 164°-166°C. IV (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (C=O); RMN (CDCl₃): 2,2 ppm (s, CH₃), 2,4 ppm (s, 2CH₃), 7,2-7,6 ppm (m, 5H, aromático e de NH), 17,3 ppm (s, CH).

EXEMPLOS 2-7

Preparação de outros compostos da presente invenção

Repetiu-se o Exemplo 1A, tendo-se substituído 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona por 2-n-octil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona, 2-n-pentil-4-isotiazolin-3-ona, 2-n-heptil-4-isotiazolin-

-3-ona, 2-n-hexil-4-isotiazolin-3-ona, 2-ciclo-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona e 2-n-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona para se obterem respectivamente, os Exemplos 2, 3, 4, 5, 6 e 7, tal como se indica no Quadro 1. A preparação destes compostos intermédios isotiazolin-3-ona descreve-se, do seguinte modo:

A. Preparação do composto intermédio 2-n-octil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 2

Num balão com a capacidade de 3 litros, 4 tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, com um termómetro, com uma entrada para admissão de cloro e com um condensador ligado a um lavador de ácido, efectuou-se uma suspensão de 432,0 g (1,0 mole) de N,N'-di-n-octil-3,3'-ditiodipropionamida em 930 ml de acetato de etilo. Aqueceu-se a suspensão até à temperatura de 60°C e introduziu-se um total de 490 g (6,9 moles) de cloro abaixo da superfície com um caudal constante durante 3 horas. Durante a primeira hora de adição de cloro, a reacção mostrou-se moderadamente exotérmica, e conservou-se a temperatura em 60°C por arrefecimento externo. Após a fase inicial moderadamente exotérmica, a temperatura começou a descer e foi necessário um aquecimento externo para conservar a temperatura em 60°C. Após a adição de cloro, removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida, obtendo-se 590 g de um líquido viscoso cor de âmbar. Dissolveu-se o produto bruto em 500 ml de hexano, com agitação, e arrefeceu-se até 0°C. Removeu-se o sólido que se havia separado, por filtração, e secou-se para se obterem cerca de 310 g

(55% de rendimento) do composto intermédio 2-n-octil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona; p. f. 44^o-47^oC.

B. Preparação do composto intermédio 2-n-pentil-4-isotiazoli-3-ona para o Exemplo 3

A uma suspensão de 209 g (0,6 mole) de N,N'-bis(n-pentil)-3,3'-ditiodipropionamida em 600 ml de acetato de etilo, a 40^oC, adicionou-se 134,0 g (1,9 mole) de cloro durante um período de 1 hora. Após a adição, deixou-se a mistura resultante arrefecer até à temperatura ambiente, desgaseificou-se e evaporou-se sob pressão reduzida para se obter o cloridrato de 2-n-pentil-4-isotiazolin-3-ona sob a forma de um sólido. Adicionou-se este sólido a uma mistura de 300 ml de água e de 200 ml de clorofórmio. Adicionou-se hidrogenocarbonato de sódio sólido, porção a porção, com agitação, até a fase aquosa se encontrar a um pH de 7-8. Separaram-se as fases e extraíu-se a fase aquosa com uma porção adicional de clorofórmio. Reuniram-se os extractos de clorofórmio e secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para se obter um óleo castanho. A destilação do óleo sob vazio deu 161 g (82% de rendimento) do composto intermédio 2-n-pentil-4-isotiazolin-3-ona; p. p. e. = 118^oC/0,05 mmHg.

C. Preparação do composto intermédio 2-n-heptil-4-tiazolin-3-ona para o Exemplo 4

A uma pasta de 75 g (0,185 mole) de N,N'-bis(n-heptil)-3,3'-ditiodipropionamida em 600 ml de tolueno, adicionou-se

39,4 g (0,555 mole) de cloro, durante um período de 1 hora a 25⁰-40⁰C. Agitou-se a mistura durante mais uma hora e arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Lavou-se a solução amarela com água e secou-se a fase de tolueno sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Dissolveu-se o óleo residual em éter e depois saturou-se com HCl gasoso. Removeu-se o precipitado sólido resultante por filtração e dissolveu-se em água. Reuniram-se os extractos etéreos e secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 30,7 g (83% de rendimento) do composto intermédio 2-n-heptil-4-isotiazolin-3-ona, sob a forma de um óleo pesado, incolor que não se destilou.

D. Preparação do Composto Intermédio 2-n-hexil-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 5

A uma mistura de 37,6 g (0,1 mole) de N,N'-bis(n-hexil)-3,3'-ditiodipropionamida e 400 ml de dicloreto de etileno, à temperatura ambiente, adicionou-se 42,2 g (0,315 mole) de cloreto de sulfurilo, durante um período de 1 hora. Agitou-se a solução amarela límpida, à temperatura ambiente, durante uma noite e, depois, concentrou-se. Diluiu-se o resíduo com éter que se lavou com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e, depois, concentrou-se para se obter um óleo castanho. Destilou-se o óleo a 105⁰-115⁰C/0,04 mmHg para se obterem 35 g do produto bruto. Dissolveu-se este destilado em éter e tratou-se com HCl gasoso para se precipitar o cloridrato de 2-n-hexil-4-isotiazolin-3-ona. Removeu-se este sal por

filtração, triturou-se com água e depois extraiu-se diversas vezes com éter. Secou-se o extracto etéreo combinado sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Destilou-se sob vazio o óleo residual para se obterem 28,8 g (87% de rendimento) do composto intermédio puro 2-n-hexil-4-isotiazolin-3-ona, sob a forma de um óleo amarelo; p. e. $102^{\circ}\text{C}/0,03\text{ mmHg}$.

E. Preparação do Composto Intermédio 2-ciclo-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 6

A 400 ml de acetato de etilo à temperatura de 0°C adicionou-se, simultaneamente, durante um período de 1 hora, 148 g (0,4 mole) de N,N'-bis(ciclo-hexil)-3,3'-ditiodipropionamida, em 40 porções de 3,7 g, com intervalos de 1,5 minutos, e 116,5 g (1,64 mole) de cloro. Manteve-se a temperatura compreendida entre 0° e 55°C durante a adição e depois deixou-se aquecer a mistura até 15°C . Recolheu-se o sólido resultante e verificou-se que se tratava de cloridrato de ciclo-hexilamina. A concentração do filtrado proporcionou mais cloridrato de ciclo-hexilamina misturado com um óleo. Dissolveu-se o óleo por trituração com acetona e depois filtrou-se. Descolorou-se o filtrado com carvão activado e evaporou-se para se obter um produto de consistência mole. A recristalização do produto de consistência mole em 300 ml de metanol deu 21,6 g (11% de rendimento) de composto intermédio 2-ciclo-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona; p. f. $113,5^{\circ}-115,5^{\circ}\text{C}$.

F. Preparação do Composto Intermédio 2-n-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 7

A uma solução de 9,2 g (0,05 mole) de N,N'-bis(n-hexil)-3,3'-ditiodipropionamida em 100 ml de acetato de etilo à temperatura ambiente, adicionou-se 10,65 g (0,15 mole) de cloro durante um período de 30 minutos. Durante a adição, a temperatura da mistura subiu até 53°C e desceu lentamente próximo do fim da reacção. Após ter-se arrefecido até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Efectuou-se a cromatografia sobre gel de sílica do óleo cor de âmbar resultante, utilizando tolueno como eluente. Eluiu-se, em primeiro lugar, 4,8 g de um sub-produto, 2-n-hexil-4,4,5,5-tetracloro-4-isotiazolin-3-ona, sob a forma de um óleo que se destilou a 128°-133°C/0,3 mmHg.

Eluiu-se depois o composto intermédio pretendido 2-n-hexil-4,5-dicloro-4-isotiazolin-3-ona, a partir da coluna, como 8,2 g (60% de rendimento) de um óleo que se destilou a 130°-136°C/0,35 mmHg.

EXEMPLOS 8, 9, 10 E 69

Preparação de outros compostos da presente invenção

Repetiu-se também o Exemplo 1, tendo-se substituído 2,4-pentanodiona por 3,5-heptanodiona, 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexanodiona, 2,4-hexanodiona e benzoilacetato de etilo, para se

obterem, respectivamente os Exemplos 8, 9, 10 e 69, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLO 11

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(etoxi-3-oxobutanoil)-tio]-acrilamida

Num balão seco, com a capacidade de 250 ml equipado com um agitador mecânico, termómetro e um adaptador para entrada de azoto, colocou-se 75 ml de etanol absoluto. Adicionou-se sódio metálico (0,36 g, 0,016 mole) em pequenos pedaços, com agitação sob atmosfera de azoto. Após dissolução completa do sódio, adicionou-se uma solução de 2,23 g (0,017 mole) de acetoacetato de etilo em 10 ml de cloreto de metileno, durante um período de 5 minutos. Decorridos 15 minutos, adicionou-se uma solução de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona (3,0 g, 0,014 mole) em 10 ml de cloreto de metileno, durante um período de 10 minutos. Agitou-se a mistura durante um período adicional de 20 minutos e depois arrefeceu-se até à temperatura de 5°C. Ver-teu-se a mistura em 30 ml de uma solução de HCl 2N, arrefecida em gelo, com agitação. Secou-se o extracto de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. O óleo residual amarelo, espesso, solidificou após repouso. Triturou-se a massa sólida com uma pequena quantidade de éter e removeu-se por filtração para se obter 4,1 g (85% de rendimento) de N-n-octil-cis-acrilamida-3-[2-(etoxi-3-oxobutanoil)-tio]-acrilamida que possuía um p. f. de 84°-86°C.

EXEMPLO 12

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(N-benzoilacetoacetamido)-tio]-acrilamida

Repetiu-se o Exemplo 11, com excepção de se ter substituído o acetoacetato de etilo por 3,27 g (0,017 mole) de N-benzoilacetoacetamida, para se obter 5,2 g (62% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(N-benzoilacetoacetamido)-tio]-acrilamida que possuía um p. f. de 91°-94°C.

EXEMPLO 18

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-octilmalonamido)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) de 21,5 g (0,143 mole) de cloreto de etilmalonilo em 250 ml de cloreto de metileno, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 18,47 g (0,143 mole) de n-octilamina em 100 ml de cloreto de metileno durante 30 minutos. Após a adição, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, durante 2 horas, uma solução de 20 ml (0,143 mole) de trietilamina em 100 ml de cloreto de metileno. Adicionou-se mais cloreto de metileno para conservar a pasta de sais, em agitação eficaz. Após a adição, conservou-se a mistura reaccional fria, num frigorí-

fico. Decorridas 12 horas, deixou-se a mistura reaccional retornar a temperatura ambiente e lavou-se, imediatamente, três vezes com água para se removerem os sais. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção do dissolvente deu 29,5 g (84% de rendimento) de N-n-octilmalonamida de etilo sob a forma de um sólido amarelo pálido.

Num balão de 1 litro seco em estufa, sob atmosfera de azoto, colocou-se 2,9 g (0,12 mole) de hidreto de sódio lavado com hexano em 250 ml de tetra-hidrofurano (recentemente destilado a partir de cetil de sódio-benzenofenona). Adicionou-se a esta pasta uma solução de 30 g (0,12 mole) de N-n-octilmalonamida de etilo em 100 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado, gota a gota, com agitação, durante um período de 30 minutos. Depois, agitou-se a mistura durante um período adicional de 1,5 horas, tendo-se a mistura tornado homogênea durante este intervalo de tempo. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 25,5 g (0,12 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 150 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado, com agitação. Após esta adição deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Depois, verteu-se a mistura em ácido clorídrico em solução aquosa a 10% e extraiu-se três vezes com cloreto de metileno. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água até as águas de lavagem apresentarem um pH neutro. Lavou-se a solução orgânica com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção

dos dissolventes deu 54 g de um sólido bruto. A recristalização em hexano /acetato de etilo deu 32,8 g (60% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-octilmalonáido)-tio]-acrilamida, sob a forma de um sólido branco cristalino, com um p. f. de 110^o-112^oC, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLOS 13-17, 36, 37, 43, 49-51 E 62-66

Repetiu-se o procedimento do Exemplo 18, tendo-se substituído a n-octilamina do primeiro passo por uma das seguintes aminas comercialmente disponíveis: n-butilamina, isobutilamina, n-propilamina, sec-butilamina, n-hexilamina, ciclopropilamina, 2-propenilamina, 2-ciano-4-cloroanilina, 3-(aminometil)-piridina, 3-cloro-4-metoxianilina, 3-morfolinopropilamina, 4-metoxibenzilamina, 2-aminopirimidina, 4-aminomorfolina, 4-nitrobenzilamina, 3-nitrobenzilamina e 2-(2-aminoetil)-piridina para se obterem os Exemplos 13, 14, 15, 16, 17, 36, 37, 43, 49, 50, 51, 60, 62, 63, 64, 65 e 66, respectivamente, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLO 19

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(N,N'-di-n-propilmalonodiamido)-tio]-acrilamida

A 2,28 ml (0,015 mole) de malonato de dietilo, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2,5 ml (0,03 mole) de n-propilamina,

com agitação. Deixou-se a mistura em agitação durante uma noite, período durante o qual a mistura cristalizou a partir da solução. Filtraram-se os cristais e lavaram-se com acetato de etilo para se obter 1,2 g (43% de rendimento) de cristais brancos de N,N'-di-n-propilmalonamida.

A uma solução de 0,055 g (2,5 mmoles) de hidreto de sódio lavado com hexano em 15 ml de tetra-hidrofurano, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 0,465 g (2,5 mmoles) de N,N'-di-n-propilmalonamida em 15 ml de N,N-dimetilformamida e 15 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se esta mistura à temperatura ambiente durante 1 hora e depois, arrefeceu-se até à temperatura de 0°C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,5 g (2,3 mmoles) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 5 ml de tetra-hidrofurano. Deixou-se a mistura retomar à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Verteu-se a mistura em ácido clorídrico 2N em solução aquosa e extraíu-se com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas, secou-se, filtrou-se e removeram-se os dissolventes para se obter um sólido amarelo. A recristalização em uma mistura de acetato de etilo a 75%/hexano deu 0,27 g (30% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(N,N'-di-n-propilmalonodiamido)-tio]-acrilamida sob a forma de um sólido branco, com um p. f. de 152°-154°C, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLO 23

Preparação de N-n-Octil-cis-3-{ 2-[etil-N-(3-metoxifenil)-malonamido]-tio } -acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) de 2,13 ml (0,017 mole) de cloreto de etilmalonilo em 10 ml de cloreto de metileno, sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, gota a gota, uma solução de 2,03 ml (0,017 mole) de m-anisidina em 10 ml de cloreto de metileno, durante 30 minutos. Após a adição, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,36 ml (0,017 mole) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno, durante 2 horas. Adicionou-se uma porção adicional de cloreto de metileno para conservar a mistura de sais em agitação eficaz. Após a adição conservou-se a mistura reaccional fria colocando-a num frigorífico. Decorridas 12 horas, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e lavou-se imediatamente três vezes com água para se removerem os sais. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção do dissolvente deu um óleo bruto. A purificação por cromatografia rápida (gel de sílica, mistura de acetato de etilo a 25%/hexano como eluente) deu 2,5 g (64% de rendimento) de etil-N-3-metoxifenilmalonamida sob a forma de um óleo vermelho.

A 10 ml de etanol absoluto sob atmosfera de azoto, adicionou-se 0,1 g (0,005 mole) de sódio metálico com agitação. Após o sódio ter reagido completamente, adicionou-se uma solução de 1,09 g (0,005 mole) de etil-N-3-metoxifenilmalonamida em 5 ml de etanol absoluto. Decorridos 15 minutos, arrefeceu-se esta solução até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota,

uma solução de 1,0 g (0,005 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 10 ml de etanol absoluto. Decorridos 30 minutos, verteu-se a mistura em ácido clorídrico em solução aquosa 2N, diluído com água e extraiu-se três vezes com éter etílico. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes proporcionou um sólido bruto que se triturou com uma mistura de acetato de etilo a 25%/hexano e se filtrou, para se obter 1,01 g (52% de rendimento) de N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-metoxifenil)-malonamido]-tio } -acrilamida, sob a forma de um sólido cristalino, com um p. f. de 122°-124°C, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLOS 20-22

Repetiu-se o procedimento do Exemplo 23, utilizando em vez de 3-anisidrina, uma das seguintes aminas comercialmente disponíveis: benzilamina, 2-cloroanilina e 4-clorobenzilamina para se obterem os Exemplos 20, 21 e 22, respectivamente, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLO 29

Preparação de N-n-Octil-cis-3-[2-(1-ciclopropil-1,3-butanodionil)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada de 8,4 g (0,1 mole) de ciclopropil-

metilcetona em 100 ml de acetato de etilo, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, 39 ml (0,1 mole) de etóxido de sódio a 21% em peso em etanol absoluto. Equipou-se o balão com um condensador e com um sifão Dean Stark aqueceu-se. Removeu-se o etanol por destilação azeotrópica. Adicionou-se mais acetato de etilo ao balão, quando necessário. Decorridas três horas a temperatura do destilado tinha atingido os 75°C e deixou-se a mistura reaccional arrefecer em repouso durante uma noite. Recolheu-se o sólido branco precipitado por filtração e pôs-se de parte o filtrado. Dissolveu-se o sólido em água e acidificou-se esta solução a 0°C com ácido clorídrico a 10% em solução aquosa. Extraíu-se esta solução três vezes com éter etílico. Lavou-se o filtrado de éter etílico três vezes com água, acidificou-se com ácido clorídrico em solução aquosa a 10% e extraíu-se com éter etílico. Reuniram-se os extractos etéreos de ambas as extracções, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu 3,5 g de 1-ciclopropil-1,3-butanodiona, sob a forma de um óleo. A análise por cromatografia em fase gasosa indicou uma pureza de 75%. Utilizou-se este composto intermédio sem purificação posterior.

A 25 ml de etanol absoluto sob atmosfera de azoto, adicionou-se 3,0 ml (0,009 mole) de etóxido de sódio a 21%, em peso, em etanol absoluto. A esta solução agitada, adicionou-se uma solução de 1,63 g (0,009 mole) do composto intermédio 1-ciclopropil-1,3-butanodiona em 15 ml de etanol absoluto. Decorridos 15 minutos, arrefeceu-se esta solução até à temperatura de 0°C

e adicionou-se, gota a gota, com agitação uma solução de 2,0 g (0,009 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 10 ml de etanol absoluto. Após ter-se completado a adição, deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 12 horas. Verteu-se a mistura em ácido clorídrico aquoso a 10%, arrefecido com gelo, diluiu-se com água e extraiu-se três vezes com éter etílico. Reuniram-se as camadas orgânicas, lavou-se com solução salina, secaram-se sobre sulfato de magnésio e filtraram-se. A remoção dos dissolventes deu um sólido que se recristalizou em uma mistura de acetato de etilo/hexano para se obter 1,2 g (40% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(1-ciclopropil-1,3-butanodionil)-tio]-acrilamida, sob a forma de um sólido branco, com um p. f. de 81⁰-83⁰C, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLO 31

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(N-fenilacetoacetamido)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0⁰C) de 1,26 ml (0,01 mole) de diisopropilamina em 25 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado, sob atmosfera de azoto, adicionou-se 6,43 ml (0,01 mole) de uma solução 1,4 M de n-butil-lítio em hexanos. Decorridos 10 minutos, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,66 g (0,01 mole) de acetoacetanilida em 10 ml de tetra-hidrofurano. Decorridos 15 minutos, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,0 g (0,01 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 15 ml de tetra-hidrofurano. Após esta adição, deixou-se a

mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 dias. Verteu-se a mistura em ácido clorídrico aquoso a 10%, arrefecido com gelo, diluiu-se com 25 ml de água, e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas, lavou-se com água, solução concentrada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Mediante filtração e remoção dos dissolventes obteve-se um óleo castanho que se cromatografou (gel de sílica, mistura de acetato de etilo/hexano, como eluente) para se obter um sólido castanho. Recristalizou-se este sólido em uma mistura de acetato de etilo/hexano, obtendo-se 0,78 g (20% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(N-fenilacetoacetamido)-tio]-acrilamida sob a forma de um sólido, cor de bronze, com um p. f. 130^o-133^oC e a que se faz referência no Quadro 1.

EXEMPLOS 30, 47 E 57

Repetiu-se o procedimento dos Exemplos 31, tendo-se utilizado em vez de acetoacetanilida uma das seguintes aminas comercialmente disponíveis: 2-acetoacetanisidina, 4-acetoacetanisidina e 2-acetoacetotoluidina, para se obterem os Exemplos 30, 47 e 57, respectivamente, tal como se refere no Quadro 1.

EXEMPLO 39

Preparação de N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metil-3-clorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) de 2,0 g (0,013 mole) de cloreto de etil-malonilo em 15 ml de cloreto de metileno sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,88 g (0,013 mole) de 2-metil-3-cloroanilina em 10 ml de cloreto de metileno, durante 30 minutos. Após a adição, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, durante 2 horas, uma solução de 1,87 ml (0,013 mole) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno. Adicionou-se uma porção adicional de cloreto de metileno para manter a pasta de sais sob agitação eficaz. Após a adição, conservou-se a mistura reaccional fria colocando-a num congelador. Decorridas 12 horas, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e lavou-se, imediatamente três vezes com água para se removerem os sais. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e filtrou-se.

A remoção dos dissolventes deu 3,28 g (96% de rendimento) de etil-N-2-metil-3-clorofenilmalonilida, sob a forma de um óleo amarelo pálido.

A uma solução agitada, arrefecida (0°C), de 0,75 g (0,0075 mole) de diisopropilamina em 50 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado, sob atmosfera de azoto, adicionou-se 5,35 ml (0,0075 mole) de uma solução 1,4M de n-butil-lítio em hexanos. Decorridos 10 minutos, adicionou-se, gota a gota, uma solução de

1,91 g (0,0075 mole) de etil-N-metil-3-clorofenilmalonamida em 25 ml de tetra-hidrofurano. Decorridos 15 minutos, adicionou-se, gota a gota uma solução de 1,6 g (0,0075 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 25 ml de tetra-hidrofurano. Após esta adição, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 dias. Ver-teu-se a mistura em ácido clorídrico aquoso a 10%, arrefecido em gelo, e diluiu-se com 25 ml de água e extraiu-se três vezes com clorofórmio. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se duas vezes com água e solução concentrada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e remoção dos dissolventes deu um sólido castanho. Mediante trituração com uma mistura de acetato de etilo a 25%/hexano e filtração, obteve-se 1,82 g (52% de rendimento) de N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metil-3-clorofenil)-malonamido] } -acrilamida, sob a forma de um sólido branco, p. f. 108^o-110^oC, tal como se indica no Quadro 1.

EXEMPLOS 24-28, 32-35, 38, 40, 41, 44-46, 48, 52-56, 58 E 59

Procedeu-se como no Exemplo 39, com substituição de 3-anisidina por uma das seguintes aminas comercialmente adqueríveis n-dodecilamina, 2-aminotiazol, n-decilamina, 5-cianopentilamina, 2-tiofenometilamina, 3-metoxibenzilamina, 4-metilbenzilamina, 3-cloroanilina por uma 2,3-dicloro-3,4-anilina, 2-clorobenzilamina, 3-metilbenzilamina, 2,3-dicloroanilina, 2-aminopiridina, 2-cloro-5-nitroanilina, 2-metoxi-5-cloroanilina, 3-nitro-4-cloroanilina, 2,4-dicloroanilina, 2-anisidina, 3-toluidina, 3,5-

-dicloroanilina, 2-metoxibenzilamina, 4-anisidina e 2-cloro-6-metilanilina para se obterem os Exemplos 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 38, 40, 41, 44, 45, 46, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 58 e 59, respectivamente, tal como se refere no Quadro 1.

EXEMPLO 42

Preparação de N-n-octil-cis-3-{2-[etil-N-(2-cloro-5-metilfenil)-malonamido]-tio}-acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) de 2,0 g (0,013 mole) de cloreto de etilmalonilo em 10 ml de cloreto de metileno, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,88 g (0,013 mole) de 2-cloro-5-metilanilina em 10 ml de cloreto de metileno, durante um período de 30 minutos. Após a adição, deixou-se a mistura reaccional aquecer até atingir a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,87 ml (0,013 mole) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno, durante 2 horas. Após a adição, conservou-se fria a mistura reaccional colocando-a num congelador. Decorridas 12 horas, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e lavou-se, imediatamente três vezes com água para se removerem os sais. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu 2,8 g (84% de rendimento) de etil-N-2-cloro-5-metilfenilmalonamida, sob a forma de um óleo cor de bronze. Num balão com a ca-

pacidade de 1 litro, seco em estufa, sob atmosfera de azoto colocou-se 0,12 g (0,005 mole) de hidreto de sódio lavado com hexano em 15 ml de tetra-hidrofurano (recentemente destilado a partir de cetil-benzofenona-sódio). A esta pasta adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,28 g (0,005 mole) do referido composto etil-N-2-cloro-5-metilfenilmalonamida em 10 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado, com agitação, durante um período de 30 minutos. Depois agitou-se a mistura durante mais 1,5 horas, período durante o qual a mistura se tornou homogênea. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, com agitação, uma solução de 1,06 g (0,005 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 10 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado. Após a adição, deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2,5 horas. Depois verteu-se a mistura em ácido clorídrico aquoso a 10% e extraiu-se três vezes com cloreto de metileno. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água até as águas de lavagem apresentarem um pH neutro. Lavou-se a solução orgânica com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu um óleo bruto. A purificação por cromatografia (gel de sílica e uma mistura de acetato de etilo/hexano como eluente) proporcionou 0,3 g (13% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-{2-[etil-N-(2-cloro-5-metilfenil)-malonamido]-tio}-acrilamida, sob a forma de um óleo pálido, com um p. f. de 114°C.

Esta estrutura encontra-se no Quadro 1.

EXEMPLO 61Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(N-benzil-N'-n-octilmalonodiamido)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (0°C) de 14 g (0,093 mole) de cloreto de etilmalonilo em 50 ml de cloreto de metileno, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 10 g (0,093 mole) de benzilamina em 50 ml de cloreto de metileno durante um período de 30 minutos. Após a adição deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 13 ml (0,093 mole) de trietilamina em 50 ml de cloreto de metileno, durante 2 horas. Adicionou-se uma porção adicional de cloreto de metileno para conservar a pasta de sais eficazmente agitada. Após a adição, conservou-se fria a mistura reaccional colocando-a num congelador. Decorridas 12 horas, deixou-se a mistura reaccional retomar à temperatura ambiente e lavou-se imediatamente três vezes com água para se removerem os sais. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção do dissolvente proporcionou um produto bruto que se purificou por cromatografia rápida (gel de sílica, e uma mistura de acetato de etilo/hexano como eluente) proporcionou 12,5 g (61% de rendimento) de etil-N-benzilmalonamida.

Aqueceu-se sob refluxo uma solução de 1,1 g (5,0 moles) de etil-N-benzilmalonamida em 30 ml de tolueno, sob atmosfera de

azoto e adicionou-se 1,29 g (10,0 moles) de n-octilamina. Aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante 5 horas e adicionou-se 5 ml de N,N-dimetilformamida. Conservou-se esta mistura sob refluxo durante 12 horas e verteu-se em ácido clorídrico aquoso a 5%. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, com água e com solução concentrada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e a remoção dos dissolventes deu um sólido bruto que se recristalizou em uma mistura de acetato de etilo a 50%/hexano, obtendo-se 0,8 g (53% de rendimento) de N-n-octil-N'-benzilmalonamida.

Num balão com a capacidade de 1 litro, seco em estufa, sob atmosfera de azoto, colocou-se 0,071 g (2,8 mmoles) de hidreto de sódio lavado com hexano em 10 ml de tetra-hidrofurano (recentemente destilado a partir de cetil-benzofenona-sódio). A esta pasta adicionou-se, gota a gota, com agitação, durante um período de 30 minutos uma solução de 0,8 g (2,6 mmoles) de N-n-octil-N'-benzilmalonamida em 10 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado. Depois, agitou-se a mistura durante um período adicional de 1,5 horas à temperatura de 0°C seguido de aquecimento lento durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 0°C e, adicionou-se, gota a gota, com agitação uma solução de 0,55 g (2,6 mmoles) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 10 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado. Após a adição, deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Depois, verteu-se a mistura em

ácido clorídrico aquoso a 10% e extraiu-se três vezes com cloreto de metileno. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com água até as lavagens apresentarem um pH neutro. Lavou-se a solução orgânica com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu um sólido bruto. A recristalização em uma mistura de acetato de etilo/hexano deu 0,36 g (27% de rendimento) de N-n-octil-cis-3-[2-(N-benzil-N'-n-octilmalonodiamido)-tio]-acrilamida, sob a forma de um sólido cristalino, com um p. f. 131-135°C. Estes dados são apresentados no Quadro 1.

EXEMPLO 67

Preparação de N-n-octil-cis-3-[2-(1,3-difenil-1,3-propanodionil)-tio]-acrilamida

A uma solução agitada de 2,25 g (0,01 mole) de 1,3-difenil-1,3-propanodiona em 25 ml de N,N-dimetilformamida, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, 10 ml (0,01 mole) de uma solução 1M de fluoreto de tetra-butilamônio em tetra-hidrofurano. Decorridos 15 minutos, adicionou-se uma solução de 2,13 g (0,01 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 5 litros de N,N-dimetilformamida. Deixou-se a mistura reaccional em agitação durante uma semana e verteu-se em ácido clorídrico em solução aquosa a 10%. Extraiu-se três vezes esta mistura com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavaram-se com solução concentrada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de

magnésio e filtraram-se. A remoção dos dissolventes deu um sólido bruto que se purificou por cromatografia rápida (gel de sílica, acetato de etilo/hexano como eluente) para se obter 0,1 g de N-n-octil-cis-3-[2-1,3-difenil-1,3-propanodionil)-tio]-acrilamida sob a forma de um sólido branco, p. f. 137^o-139^oC. Ver Quadro 1.

EXEMPLO 68

Preparação de N-n-octil-cis-3-{ 2-[1-fenil-3-(1-metilpirrol-2-il)-1,3-propanodionil]-tio } -acrilamida

A uma solução agitada, arrefecida (5^oC) de 0,96 g (0,04 mole) de hidreto de sódio lavado em hexano em 2,72 g (0,02 mole) de benzoato de metilo sob atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 5,0 g (0,04 mole) de 2-acetil-1-metilpirrol em 30 ml de éter etílico. Adicionaram-se algumas gotas de etanol. Deixou-se a mistura reaccional em agitação à temperatura de 5^oC durante 12 horas. Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com éter etílico. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se com solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. A remoção dos dissolventes deu um sólido ceroso que se purificou por cromatografia rápida (gel de sílica, uma mistura de acetato de etilo/hexano como eluente) para se obter 0,8 g de 1-(1-metilpirrol-2-il)-3-fenil-1,3-propanodiona.

A uma solução em agitação de 0,78 g (0,0034 mole) de 1-(1-

-metilpirrol-2-il)-3-fenil-1,3-propanodiona em 5 ml de N,N-dimetilformamida, sob atmosfera de azoto, adicionou-se 3,4 ml (0,0034 mole) de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano. Decorridos 10 minutos, adicionou-se uma solução de 0,73 g (0,0034 mole) de 2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona em 5 ml de N,N-dimetilformamida. Decorridas 12 horas, adicionou-se mais 3,4 ml de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio. Após 12 horas, diluiu-se a mistura reaccional com ácido clorídrico aquoso a 10% e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Reuniram-se as camadas orgânicas e lavou-se várias vezes com água, uma vez com solução concentrada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. A remoção dos dissolventes e a recristalização do produto bruto em uma mistura de acetato de etilo/hexano deu 0,28 g (rendimento de 19%) de N-n-octil-cis-3- $\left\{ [1\text{-fenil-3-(1-metilpirrol-2-il)-1,3-propanodionil}]\text{-tio} \right\}$ -acrilamida como um sólido branco, p. f. 131^o-132^oC. Ver Quadro 1.

Prepararam-se os intermediários para os Exemplos 70-75, que se produziram de modo idêntico ao descrito no Exemplo 1B, conforme se segue:

A. Preparação do Composto Intermédio, 2-benzil-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 70

A uma suspensão de 58,2 g (0,15 mole) de N,N'-bis-benzil-3,3'-ditiodipropionamida em 500 ml de dicloreto de etileno a uma temperatura compreendida entre 10^o e 15^oC, adicionou-se,

gota a gota, 63,6 g (0,473 mole) de cloreto de sulfúrio. Formou-se uma solução límpida cor de âmbar clara. Após agitação durante a noite, concentrou-se a solução para se obter, aproximadamente, metade do volume. Separaram-se sólidos de cor creme que se recolheram por filtração, obtendo-se 36,1 g de cloridrato de 2-benzil-4-isotiazolin-3-ona; separou-se, no filtrado 1,5 g de um outro sólido, que se verificou tratar-se de composto inicial. Evaporou-se depois o filtrado, para se obter um óleo escuro. Dissolveu-se, novamente, o óleo em benzeno, tratou-se com carvão de descoloração e evaporou-se novamente. O óleo cor de âmbar claro resultante solidificou, por permanência em repouso. Recristalizou-se este sólido cor de bronze claro em heptano, obtendo-se 8,0 g (rendimento de 12%) de cristais brancos do cloridrato de 2-benzil-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona, que tinha um p. f. de 58⁰-59⁰C. Converteu-se o cloridrato do composto benzílico não clorado na base livre por trituração com água e secagem sob vazio, obtendo-se 27,0 g (47% de rendimento) do composto intermédio 2-benzil-4-isotiazolin-3-ona, com um p. f. = 78⁰-80⁰C.

B. Preparação do Composto Intermédio 2-(beta-fenetil)-4-isotiazolin-3-ona, para o Exemplo 71

A uma mistura de 103,9 g (0,25 mole) de N,N'-bis(beta-fenetil)-3-3'-ditiodipropionamida em 1000 ml de dicloreto de etileno a uma temperatura compreendida entre 10⁰ e 15⁰C, adicionou-se 101,3 g (0,75 mole) de cloreto de sulfúrio durante 1 hora. Após a adição, deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente.

Concentrou-se a mistura pastosa amarelada para se remover aproximadamente dois terços do dicloreto de etileno e removeu-se a massa sólida por filtração e lavou-se com éter. Adicionou-se o sólido a uma mistura de 350 ml de água e 200 ml de clorofórmio. Adicionou-se hidrogenocarbonato de sódio sólido, em porções, com agitação, até a fase aquosa ter um pH de 7-8. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com uma porção adicional de clorofórmio. Reuniram-se as camadas de clorofórmio e secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se para se obter um resíduo sólido branco que se recristalizou em uma mistura de benzeno/clorofórmio, obtendo-se 44,8 g (44% de rendimento) do composto intermédio 2-(beta-fenetil)-4-isotiazolin-3-ona cujo p. f. era de 76^o-78^oC.

C. Preparação do Composto Intermédio 2-(p-clorobenzil)-4-isotiazolin-3-ona, para o Exemplo 72

A uma mistura de 292,0 g (0,639 mole) de N,N'-bis(4-clorobenzil)-3-3'-ditiodipropionamida em 2 litros de acetato de etilo, adicionou-se 136,0 g (1,9717 moles) de cloro durante 1 hora, tendo a temperatura de reacção atingido os 47^oC. Deixou-se arrefecer a mistura até à temperatura ambiente, desgaseificou-se e, depois, arrefeceu-se até 10^oC. Removeu-se o sólido por filtração, triturou-se com 200 ml de água, filtrou-se e secou-se. Dissolveu-se o sólido seco em 500 ml de acetato de etilo em ebulição e filtrou-se para se remover a amida, composto inicial, que não reagiu. Por arrefecimento da solução de acetato de etilo, depo-

sitou-se um sólido cristalino que se filtrou e secou, obtendo-se 132,2 g (46% de rendimento) do composto intermédio 2-(p-clorobenzil)-4-isotiazolin-3-ona, com um p. f. 88^o-90^oC.

D. Preparação do composto intermédio 2-fenil-4-metil-5-cloro-4-isotiazin-3-ona para o Exemplo 73

A 400 ml de acetato de etilo à temperatura de 0^oC adicionou-se, durante 1 hora, 155,2 g (0,4 mole) de N,N'-bisfenil-3,3-ditiodiisobutiramida em 40 porções iguais e 116,5 g (1,64 mole) de cloro. Manteve-se a temperatura a 0,5^oC, durante as adições. Depois, deixou-se aquecer a mistura até à temperatura de 15^oC. Evaporou-se então, a solução sob pressão reduzida, o que originou o aparecimento de um óleo castanho que solidificou parcialmente, em repouso. Dissolveu-se este produto em etanol quente. Por arrefecimento, separou-se um sólido cor-de-rosa, que se removeu por filtração. Evaporou-se o filtrado para se obter um sólido castanho. Extraiu-se o óleo com éter. A evaporação do éter deu 112,7 g de uma pasta amarela. Efectuou-se a cromatografia de 3 g desta pasta, numa coluna de sílica seca, desenvolvida com tolueno. Extraiu-se a fracção principal (1,92 g), com um valor de R de aproximadamente 0,7, a partir da sílica com éter, que depois se evaporou. O óleo residual solidificou, em repouso. Recristalizou-se este produto em etanol, obtendo-se o composto intermédio de cor creme, 2-fenil-4-metil-5-cloro-isotiazolin-3-ona, com um p. f. = 60^o-68^oC.

E. Preparação do Composto Intermédio 2-(p-clorofenil)-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 74

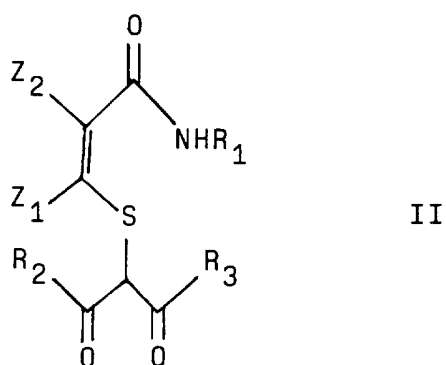
A uma suspensão de 21 g (0,05 mole) de N,N'-bis(p-clorofenil)-3,3'-ditiodipropionamida em 75 ml de acetato de etilo a 15°C, adicionou-se 18,6 g (0,26 mole) de cloro, durante 30 minutos. Quando a adição se encontrava completa, deixou-se a mistura em repouso durante algumas horas e depois filtrou-se. Triturou-se o óleo recolhido com metanol para se obter um sólido branco. Este material cristalizou a partir de 140 ml de tolueno com descoloração, utilizando carbono activado, para se produzirem 5,82 g (19,5% de rendimento) do composto intermédio 2-(clorofenil)-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona, com um p. f. = 117°-119°C.

F. Preparação do Composto Intermédio 2-(p-clorofenil)-4-metil-4-isotiazolin-3-ona para o Exemplo 75

Num balão com uma capacidade de 2 litros, equipado com um agitador mecânico, dois funis de adição e um termómetro, colocou-se 1 litro de acetato de etilo que se arrefeceu até uma temperatura compreendida entre -5° e 0°C. Simultaneamente, adicionou-se N,N'-bis(p-clorofenil)-3,3'-ditiodiisobutiramida (116,3 g, 0,254 mole), cloreto de sulfurilo (141,7 g, 1,05 mole) e piridina (40,0 g, 0,05 mole), durante 75 minutos, conservando a temperatura a 0°C. Deixou-se a mistura retomar à temperatura ambiente e, depois, arrefeceu-se novamente até à temperatura de -40°C utilizando um banho de neve carbónica. Removeu-se o precipitado

sólido por filtração, lavou-se com acetato de etilo frio, triturou-se com 1 litro de água, filtrou-se novamente e secou-se, obtendo-se 46 g de 2-(p-clorofenil)-4-metil-4-isotiazolin-3-ona e 2-(p-clorofenil)-4-metil-5-cloro-4-isotiazolin-3-ona numa mistura numa relação de 2/1. Adicionou-se, em simultâneo a mistura sólida seca (45,5 g) e cloreto de sulfúrio (19,0 g), (0,135 mole), a 300 ml de acetato de etilo a 0°C, durante 1 hora. Após a adição, deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Removeu-se a suspensão sólida por filtração e tratou-se com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Removeu-se o sólido tratado, secou-se e recristalizou-se em 2-propanol, obtendo-se 9,5 g de 2-p-clorofenil)-4-metil-4-isotiazolin-3-ona, cujo p. f. era de 157°-159°C.

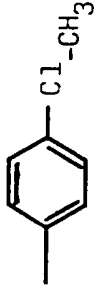
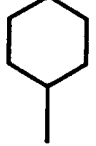
O Quadro 1, adiante, refere-se, em todos os casos, a compostos de fórmula geral

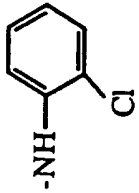
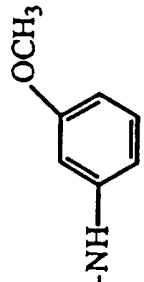
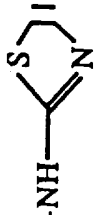


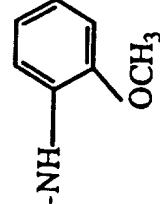
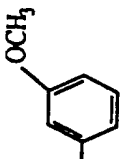
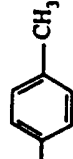
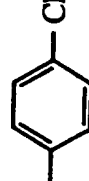
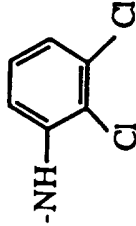
isto é, em que W_1 e W_2 representam, respectivamente, os grupos de fórmulas gerais COR_2 e COR_3 .

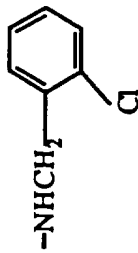
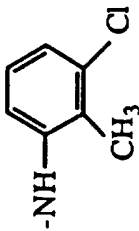
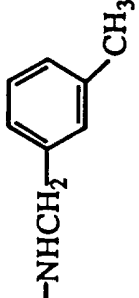
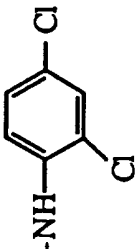
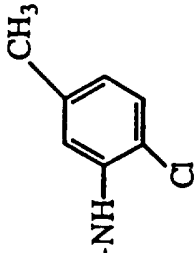
QUADRO 1

Estrutura dos Compostos a que se refere a Fórmula geral II

Exemplo	Ponto de fusão	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
1A	87 ^o 89 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
1B	164 ^o 166 ^o		-Cl-CH ₃	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
2	34 ^o 36 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
3	123 ^o 125 ^o	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
4	86 ^o 87 ^o	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
5	91 ^o 94 ^o	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
6	162 ^o 164 ^o	 (ciclo-hexilo)	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
7	óleo	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
8	195 ^o 199 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
9	147 ^o 152 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - (R ₂ +R ₃ considerados em conjunto)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - (R ₂ +R ₃ considerados em conjunto)
10	77 ^o 81 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃
11	84 ^o 86 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-OC ₂ H ₅
12	91 ^o 94 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NHCH ₂ Ø
13	97 ^o 98 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
14	106 ^o 112 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂

15	100 ^o -102 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
16	146 ^o -147 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
17	110 ^o -111 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₅ CH ₃
18	110 ^o -112 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₇ CH ₃
19	152 ^o -154 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
20	(datos de RMN) *	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ Ø
21	(datos de RMN) *	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
22	145 ^o -148 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
23	122 ^o -124 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
24	106 ^o -108 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₁₁ CH ₃
25	158 ^o -160 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
26	105 ^o -106,5 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₉ CH ₃
27	98 ^o -100 ^o	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₅ CN

28	117 ⁰ -119 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
29	81 ⁰ -83 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	 (ciclopropilo)
30	99 ⁰ -102 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NH- 
31	130 ⁰ -133 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NHØ
32	114 ⁰ -115 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
33	125 ⁰ -126 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
34	130 ⁰ -133 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
35	94 ⁰ -96 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
36	128 ⁰ -131 ⁰	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 

37	108°-112°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH=CH ₂ 
38	138°-140°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
39	108°-110°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ 
40	127°-129°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
41	(dados de RMN) * - (CH ₂) ₇ CH ₃		-H	-H	-OC ₂ H ₅	
42	114°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	

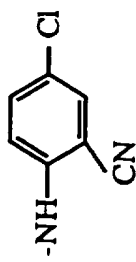
43

(datos de RMN) *

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

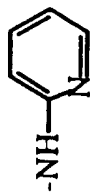
44

154°-155°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

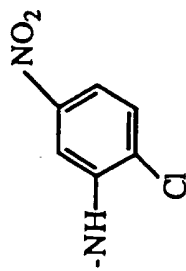
45

117°-119°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

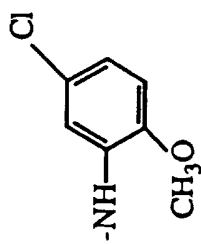
46

118°-120°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

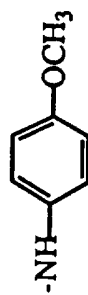
47

(datos de RMN) *

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-CH₃

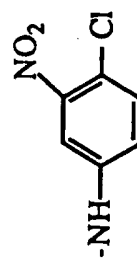
48

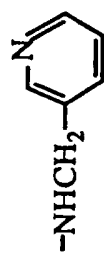
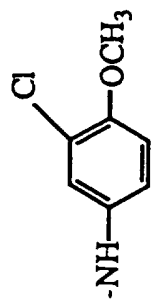
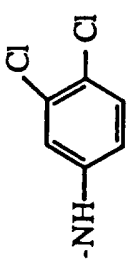
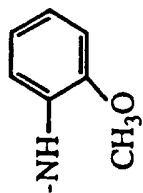
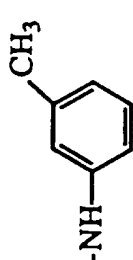
(datos de RMN) *

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

49	(dados de RMN) *	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	
50	129°-131°	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	
51	89°-93°	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	
52	127°-133°	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	
53	105°-108°	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	
54	105°-107°	$-(CH_2)_7CH_3$	- H	- H	-OC ₂ H ₅	

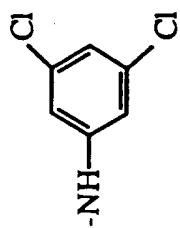
55

118°-122°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

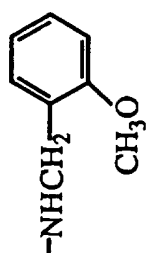
56

98°-100°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

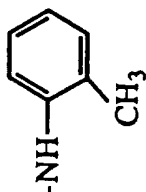
57

88°-104°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-CH₃

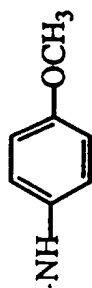
58

139°-141°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

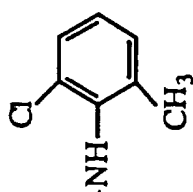
59

152°-154°

-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

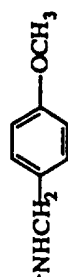
60

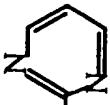
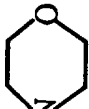
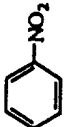
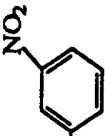
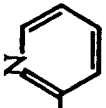
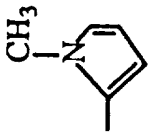
102°-105°

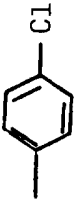
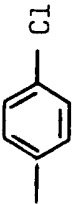
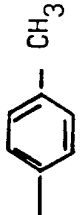
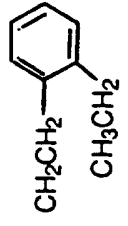
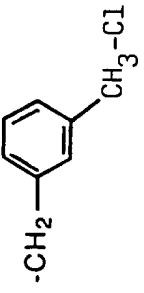
-(CH₂)₇CH₃

-H

-H

-OC₂H₅

61	131°-135°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ - 
62	163°-165° (dec)	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NH- 
63	116°-121°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NH- 
64	148°-151°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ - 
65	136°-138°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ - 
66	(datos de RMN) *	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ CH ₂ - 
67	137°-139°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-Ø
68	130°-132°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	
69	100°-105°	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-Ø
70	143, 5°-145°	-CH ₂ Ø	-H	-H	-CH ₃
71	136°-139°	-CH ₂ CH ₂ Ø	-H	-H	-CH ₃
72	134°-137°	-CH ₂ - 	-H	-H	-CH ₃

73	107°-112°	- Ø	- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
74	164°-166°		- Cl	- H	- CH ₃	- CH ₃
75	120°-125°		- H	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
76			- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
77			- Cl	- Cl	- CH ₃	- CH ₃
78			- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃

QUADRO 2DADOS DE RMN PARA DETERMINADOS EXEMPLOS

<u>Exemplo</u>	<u>Dados de RMN</u>
20	^1H -RMN 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2 - CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, $J = 8\text{ Hz}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 3,25 (m, NH-CH_2 -), 4,25 (s, S-CH), 4,3 (q, OCH_2 - CH_3), 5,95 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-CO}$), 7,1 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-S}$), 7,2 (m, aromático H), 8,2 (s largo, NH), 8,35 ppm (d, $J = 3\text{ Hz}$, NH).
21	^1H -RMN 60 MHz (CDCl_3 , d^6 -acetona, d^6 -DMSO, Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, $J = 8\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3,25 (m, NH-CH_2), 3,75 (s, OCH_3), 4,2 (q, OCH_2CH_3), 4,55 (s, S-CH), 6,0 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-CO}$), 7,1 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-S}$), 7,2 (m, H aromático), 8,4 ppm (m, NH).
41	^1H -RMN 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, $J = 8\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 3,25 (m, NH-CH_2), 4,15 (s, S-CH), 4,2 (q, OCH_2CH_3), 5,95 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-CO}$), 7,0 (d, $J = 10\text{ Hz}$, $\text{C} = \text{CH-S}$), 7,2 (m, H aromático), 8,0 (m, H aromático), 9,0 ppm (s, NH).
43	RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, 8 Hz, OCH_2CH_3), 3,3 (m, NH-CH_2),

4,35 (s, S-CH), 4,35 (q, OCH_2CH_3), 6,05 (d, $J = 10$ Hz, $C = \text{CH-CO}$), 7,1 (d, $J = 10$ Hz, $C = \text{CH-S}$), 7,6 (m, H aromático), 8,2 (d, $J = 10$ Hz, NH), 9,7 ppm (s largo, NH).

- 47 RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 2,25 (s, COCH_3), 3,3 (m, NH-CH_2), 3,7 (s, OCH_3), 5,8-7,4 (m, H aromático & $\text{CH} = \text{CH}$), 8,4 ppm (s largo, NH).
- 48 RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, $J = 8$ Hz, OCH_2CH_3), 3,3 (m, NH-CH_2), 4,2 (q, OCH_2CH_3), 4,5 (s, S-CH), 5,9 (d, $J = 10$ Hz, $C = \text{CH-CO}$), 7,0-7,6 (m, H aromático e $C = \text{CH-S}$), 8,2 ppm (m, NH).
- 49 RMN ^1H 60 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,8 (t largo, CH_2CH_3), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, $J = 8$ Hz, OCH_2CH_3), 3,2 (m, NH-CH_2), 4,1 (q, OCH_2CH_3), 4,3 (s, S-CH), 4,4 (m, CH_2 -pir), 5,9 (d, $J = 10$ Hz, $C = \text{CH-CO}$), 6,5 (m), 7,0 (d, $J = 10$ Hz, $C = \text{CH-S}$), 7,0-8,0 (m), 8,4 ppm (m).
- 66 RMN ^1H 200 MHz (CDCl_3 , Me_4Si) δ 0,85 (t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), [1,1-1,4 (m), 1,25 (t, $J = 8$ Hz, OCH_2CH_3)], 1,4-1,6 (m, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,0 (m, $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-pir}$), 3,7 (dq, NH-CH_2), 4,15 (s, S-CH), 4,2 (q, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 5,8 (d, $J = 9$ Hz, $C = \text{CHCO}$), 7,05 (d, $J = 9$ Hz, $C = \text{CH-S}$), 7,1 (m), 8,5 ppm (m, NH).

<u>EX. Nº</u>	<u>NOME</u>
1A	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
1B	N-(p-clorofenil)-2-metil-3-cloro- <u>cis</u> -3-tio-(1-acetil-propan-3-on-1-il)-acrilamida
2	N- <u>n</u> -octil-2,3-dicloro- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
3	N- <u>n</u> -pentil- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
4	N- <u>n</u> -heptil- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
5	N- <u>n</u> -hexil- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
6	N-ciclo-hexil-2,3-dicloro- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
7	N- <u>n</u> -hexil-2,3-dicloro- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-pentanodionil)-tio]-acrilamida
8	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[4-(3,5-heptanodionil)-tio]-acrilamida
9	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[2-(5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionil)-tio]-acrilamida
10	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[3-(2,4-hexanodionil)-tio]-acrilamida
11	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[2-(etoxi-3-oxobutanoil)-tio]-acrilamida
12	N- <u>n</u> -octil- <u>cis</u> -3-[2-(N-benzilacetoacetamido)-tio]-acrilamida
13	N-octil- <u>cis</u> -3-[2-(etil-N- <u>n</u> -butilmalonamido)-tio]-acrilamida

- 14 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-(2-metilpropil)-malonamido)-
-tio]-acrilamida
- 15 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-propilmalonamido)-tio]-
-acrilamida
- 16 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-(1-metilpropil)-malonamido)-
-tio]-acrilamida
- 17 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-hexilmalonamido)-tio]-acri-
lamida
- 18 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-octilmalonamido)-tio]-acri-
lamida
- 19 N-n-octil-cis-3-[2-(N,N'-di-n-propilmalonodiamido)-tio]-
-acrilamida
- 20 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-benzilmalomido)-tio]-acrilamida
- 21 N-n-octil-cis-3-{ 2-[etil-N-(2-clorofenil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 22 N-n-octil-cis-3-{ 2-[etil-N-(4-clorobenzil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 23 N-n-octil-cis-3-{ 2-[etil-N-(3-metoxifenil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 24 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-dodecilmalonamido)-tio]-
-acrilamida
- 25 N-n-octil-cis-3-{ 2-[etil-N-(2-tiazolil)-malonamido]-tio} -
-acrilamida
- 26 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-n-decilmalonamido)-tio]-acri-
lamida

- 27 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(5-cianopentil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 28 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-tiofenilmetil)-malonami-
do]-tio } -acrilamida
- 29 N-n-octil-cis-3-[2-(1-ciclopropil-1,3-butanodionil)-tio]-
-acrilamida
- 30 N-n-octil-cis-3- { 2-[N-(2-metoxifenil)-acetoacetamido]-
-tio } -acrilamida
- 31 N-n-octil-cis-3-[2-(N-fenilacetoacetamido)-tio]-acril-
amida
- 32 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-metoxibenzil)-malonamido]-
-tio } -acrilamida
- 33 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-metilbenzil)-malonamido]-
-tio } -acrilamida
- 34 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-clorofenil)-malonamido]-
-tio } -acrilamida
- 35 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2,3-diclorofenil)-malonami-
do]-tio } -acrilamida
- 36 N-n-octil-cis-3-[2-(etil-N-ciclopropilmalonamido)-tio]-
-acrilamida
- 37 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-propenil)-malonamido]-
-tio } -acrilamida
- 38 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-clorobenzil)-malonamido]-
-tio } -acrilamida

- 39 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metil-3-clorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 40 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-metilbenzil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 41 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2,4-diclorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 42 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-cloro-5-metilfenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 43 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-ciano-4-clorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 44 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-piridil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 45 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-cloro-5-nitrofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 46 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metoxi-5-clorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 47 N-n-octil-cis-3- { 2-[N-(4-metoxifenil)-acetoacetamido]-tio } -acrilamida
- 48 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-nitro-4-clorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 49 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-((3-piridil)-metil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 50 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-malonamido]-tio } -acrilamida

- 51 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-(4-morfolino)-propil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 52 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3,4-diclorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 53 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metoxifenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 54 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-metilfenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 55 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3,5-diclorofenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 56 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-metoxibenzil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 57 N-n-octil-cis-3- { 2-[N-(metilfenil)-acetoacetamido]-tio } -acrilamida
- 58 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-metoxifenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 59 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-cloro-6-metilfenil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 60 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-metoxibenzil)-malonamido]-tio } -acrilamida
- 61 N-n-octil-cis-3-[2-(N-benzil-N'-n-octilmalonodiamido)-tio]-acrilamida
- 62 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-pirimidinil)-malonamido]-tio } -acrilamida

- 63 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-morfolino)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 64 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(4-nitrobenzil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 65 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(3-nitrobenzil)-malonamido]-
-tio} -acrilamida
- 66 N-n-octil-cis-3- { 2-[etil-N-(2-(2-piridil)-etil)-malona-
mido]-tio} -acrilamida
- 67 N-n-octil-cis-3-[2-(1,3-difenil-1,3-propanodionil)-tio]-
-acrilamida
- 68 N-n-octil-cis-3- { 2-[1-fenil-3-(1-metilpirroil-2-il)-1,3-
-propanodionil]-tio} -acrilamida
- 69 N-n-octil-cis-3-[2-(etoxi-3-fenil-3-oxopropanoil)-tio]-
-acrilamida
- 70 N-benzil-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-1-il)-acrilamida
- 71 N-(beta-fenetil)-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-1-il)-
-acrilamida
- 72 N-(p-clorobenzil)-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-1-il)-
-acrilamida
- 73 N-fenil-2-metil-3-cloro-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-1-
-il)-acrilamida
- 74 N-(p-clorofenil)-3-cloro-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-
-1-il)-acrilamida

- 75 N-(p-clorofenil)-2-metil-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-on-
-1-il)-acrilamida
- 76 N-(p-tolil)-2-metil-3-cloro-cis-3-tio-(1-acetilpropan-2-
-on-1-il)-acrilamida
- 77 N-[beta-(o-etilfenetil)]-2,3-dicloro-cis-3-tio-(1-ace-
tilpropan-2-on-1-il)-acrilamida
- 78 N-(N-metilbenzil)-2-metil-3-cloro-cis-3-tio-(1-acetil-
propan-2-on-1-il)-acrilamida

EXEMPLO 79

Actividade Microbicida

Ensaaiaram-se os compostos dos Exemplos 1A, 1B, 2, 6, 18, 42, 49, 69 e 73, utilizando os procedimentos que se seguem, referindo-se os resultados no Quadro 3.

O Ensaio De Velocidade de Aniquilamento (SOK) mede a perda de viabilidade celular numa suspensão aquosa de células bacterianas durante um período de 4 horas, quando estas células se encontram em contacto com uma concentração definida do composto de ensaio numa água dura de síntese (SHW). Preparou-se uma solução ou dispersão de reserva do composto de ensaio, numa concentração típica de 1%, numa solução dissolvente de acetona, metanol e água, numa relação de 5:3:2. Preparou-se SHW tomando 1 litro de água esterilizada desionizada e adicionando-lhe as se-

guintes soluções:

1. 2 ml de uma solução de 31,74 g de $MgCl_2$ e 73,99 g de $CaCl_2$ em 1000 ml de água destilada esterilizada que se tinha esterilizado por acção do calor.
2. 4 ml de uma solução de 56,03 g de $NaHCO_3$ em 1000 ml de água que se tinha esterilizado por filtração.

Esterilizou-se a solução combinada, por filtração, para se produzir SHW. Colocou-se um volume de solução de reserva em SHW de modo a obter uma concentração inicial do composto de ensaio de 500 ppm.

Quando o ensaio se encontrava pronto para ser processado, cada um dos tubos na série de diluições, com excepção do primeiro tubo, continha um volume igual da mistura de SHW com o composto de ensaio. O primeiro tubo continha o dobro do volume de SHW com a concentração de partida do composto de ensaio. Transferiu-se metade de SHW do primeiro tubo para o segundo tubo. Após ter-se misturado, removeu-se metade do volume resultante do segundo tubo e transferiu-se para o terceiro tubo. Repetiu-se todo o ciclo de modo a obterem-se séries de concentrações de, respectivamente, 500, 250, 125, 63, 31, 16, 8 e 4 ppm.

Depois inoculou-se em cada tubo uma suspensão celular de bactérias ps. fl. Desenvolveram-se as bactérias num tubo incli-

nado com agar a 1% e incubava-se durante 18-24 horas a 30°C. Depois, lavou-se o tubo com 4 ml de água esterilizada. Diluiu-se esta para uma densidade de 60-80 Unidades de Turvação Nefelométricas (NTU). Adicionou-se a 100 ml de SHW contendo as diversas concentrações do composto de ensaio, 0,75 ml de inóculo a partir da água de lavagem de 60-80 NTU, misturando bem. Decorridas 4 horas após o momento da adição a 30°C, transferiu-se 5 μ l de solução para 100 μ l de uma solução de caldo de cultura, para se recolherem quaisquer células vivas. Incubou-se esta mistura durante 24 horas a 30°C anotando, previamente a concentração em ppm, para a qual cada um dos compostos aniquilou >99,999% das células da solução de SHW.

Obteve-se um valor mínimo de concentração de inibição (MIC) utilizando um caldo de ensaio em diluições duplas em série que se efectuou do seguinte modo: Preparou-se uma solução ou dispersão de reserva do composto de ensaio, especificamente numa concentração de 1%, numa solução dissolvente de acetona, metanol e água numa proporção de 5:3:2. Introduziu-se um volume da solução de reserva nos meios de cultura para proporcionar uma concentração inicial, de partida, para o ensaio de 500 ppm do composto.

Quando estava tudo pronto para se efectuar o ensaio, cada um dos tubos na série de diluições, com excepção do primeiro tubo, continha um volume igual de caldo isento de composto. O primeiro tubo continha o dobro do volume de caldo com a concentração de partida do composto de ensaio. Transfere-se para o segundo

tubo metade do caldo do primeiro tubo. Após ter-se misturado bem, removeu-se metade do volume resultante do segundo tubo e transferiu-se para o terceiro tubo. Repetiu-se o ciclo completo o número de vezes julgadas convenientes para se obter uma série de concentrações de, respectivamente, 500, 250, 125, 63, 31, 16, 8 e 4 ppm.

Inoculou-se, depois, em cada tubo uma suspensão celular do organismo de ensaio adequado. Desenvolveram-se as bactérias em caldo de cultura e os fungos em agar inclinado, durante um tempo adequado e a uma temperatura adequada às espécies em ensaio. No fim do período de crescimento, agitou-se turbilhonarmente o caldo para se dispersarem as células. No caso dos fungos, recolheram-se os esporos, pipetando água sobre o agar inclinado e desalojando os esporos com um gancho esterilizado. A suspensão de células/esporos é normalizada controlando o tempo de incubação, a temperatura e o volume de diluente. Depois, utilizou-se a suspensão para se onocular nos tubos contendo o composto em caldo. Incubaram-se, então, os tubos à temperatura adequada. Após incubação, examinaram-se os tubos quanto ao crescimento/não crescimento. Definiu-se a concentração de inibição mínima (MIC) como a menor concentração do composto que origina uma inibição completa do crescimento do organismo em ensaio.

Os organismos que se ensaiaram para se demonstrar a actividade microbicide englobam:

BACTERIAS:

Pseudomonas fluorescens (Ps.fl), gram negativas

Pseudomonas aeruginosa (Ps.ae), gram negativas

Escherichia coli (E.c), gram negativas

Staphylococcus aureus (S.a), gram positivas

FUNGOS:

Aspergillus niger (A.n)

Aureobasidium pullulans (A.p)

QUADRO 3 - Resultados dos Ensaio SOK e MIC em Ppm

<u>Composto do Ex.</u>			<u>SOK</u>	<u>Ps.fl</u>	<u>Ps.ae</u>	<u>E.c</u>	<u>S.aA.nA.p</u>
1A	> 500	> 500	< 4	> 500	< 4	8	< 4
1B	32	< 4	< 4	< 4	< 4	< 4	< 4
2	> 500	> 500	< 4	> 500	< 4	8	< 4
6	> 500	> 500	32	500	16	125	< 4
18	16	< 4	> 500	250	8	< 4	< 4
42	125	8	> 500	500	8	< 4	16
49	> 500	> 500	< 4	> 500	< 4	< 4	< 4
69	> 500	> 500	32	500	16	125	< 4
73	< 4	< 4	8	< 4	< 4	< 4	32

Também se submeteram os compostos dos Exemplos 1-68 e 70-75 aos seguintes procedimentos de ensaio alternativos para actividade microbiciada, que originou os resultados indicados no Quadro 4.

Velocidade do Ensaio de Aniquilamento

O ensaio SOK mede a viabilidade de um inóculo de Pseudo-monas fluorescens em água dura de síntese (SHW), quando exposto durante 24 horas a uma solução de acetona com 100 ppm de um dado composto.

Preparou-se uma solução em acetona do composto a 10000 ppm e adicionou-se 0,1 ml a 9,8 ml de SHW. Adicionou-se 0,1 ml de inóculo de Psfl a 10000000 células por mililitro a SHW, proporcionando 10 ml de uma solução que se incubou durante 24 horas antes de se recolher num Caldo De Soja Trípico (TSB).

Para se recolher e quantificar as células vivas, transferiu-se 2,5 ml da mistura de SHW para um reservatório a partir do qual se transferiram, depois, 2,5 μ l, 8 vezes, para tubos de microtitulação contendo 225 μ l de TBS. Dilui-se, então, em série, cada uma das 8 porções transferidas, sete vezes, obtendo-se oito réplicas das oito diluições. Utilizou-se a concentração para a qual não era possível recolher nenhuma célula viva, para se efectuar o cálculo da redução logarítmica. Introduziram-se os dados, na base de dados e calcularam-se as reduções loga-

rítmicas automaticamente.

Ensaio de Concentração Inibidora Mínima

O ensaio MIC mede a viabilidade de um inóculo de Pseudomonas fluorescens em TBS quando exposto durante 72 horas a concentrações variáveis do composto de ensaio.

Adicionou-se uma alíquota de 125 μ l de 10000 ppm do composto de ensaio em acetona a 4,88 ml de TSB para se obter uma solução de 250 ppm. Transferiram-se 100 μ l desta solução para a primeira fila de duas colunas da placa de microtitulação. Diluíram-se em série a 1:1, ambas as réplicas e cinco compostos adicionais, até uma concentração final de 0,8 ppm de TSB.

Fez-se a inoculação, diluindo 4 ml de uma cultura de Psfl, de 24 horas, por 36 ml de solução de tampão fosfato. Utilizou-se um auto-inoculador Dynatech para se transferirem 1,5 μ l desta suspensão celular para as placas de microtitulação. incubaram-se as placas a 30°C, durante 3 dias, tendo registado, previamante na base de dados a menor concentração para a qual não se verificava qualquer crescimento. No Quadro 4, encontram-se descritos os dados SOK e os dados do ensaio MIC com bactérias Ps.fl, Ps.ae, E.c e S.a. e com a Candida albicans (C.alb) e com fungos A.n e A.p.

QUADRO 4RESULTADOS dos EnsaioS SOK e MIC em Ppm

<u>Composto</u> <u>do Ex.</u>	<u>SOK</u>	<u>A.n</u>	<u>A.p</u>	<u>C.alb</u>	<u>E.c</u>	<u>Ps.ae</u>	<u>Ps.fl</u>	<u>S.a</u>
1A	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
1B	1-100	4-8	<4	<4	<4	8	4-16	<4
2	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
3	>100	31-63	8	31	125-250	>500	>500	125
4	>100	16-63	<4	<4	>500	>500	>500	63
5	>100	31-63	<4	16	>500	>500	>500	63-125
6	<100	>500	*	*	*	*	>500	*
7	>100	8-63	8	31	125	500	250-500	125
8	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
9	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
10	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
11	>100	4-8	<4	<4	>500	>500	250-500	>500
12	>100	4-16	8	16	>500	>500	125-500	>500
13	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*
15	>100	63	*	*	*	*	>500	*
16	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
17	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
18	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
19	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
20	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
21	>100	8	*	*	*	*	>500	*
22	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
23	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
24	>100	250	*	*	*	*	>500	*
25	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
26	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
27	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
28	>100	16-31	**	63	500	500	500	500
29	>100	8-31	125	31	>500	>500	>500	>500
30	>100	31-63	250	8	>500	500	>500	>500
31	>100	250	*	*	*	*	500	*
32	>100	500	*	*	*	*	>500	*
33	>100	250-500	*	*	*	*	>500	*

34	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
35	>100	8-16	<2	4	>250	>250	500	>250
36	>100	8-16	<2	31	>250	>250	500	125
37	>100	4-8	<2	8	>250	>250	500	31
38	>100	125-250	*	*	*	*	>500	*
39	>100	500	*	*	*	*	>500	*
40	>100	125-250	*	*	*	*	>500	*
41	>100	8-31	8	63	>500	>500	>500	>500
42	*	*	*	*	*	*	*	*
43	*	*	*	*	*	*	*	*
44	>100	250	*	*	*	*	>500	*
45	>100	4-8	<2	4	>250	>250	>250	63
46	>100	250	*	*	*	*	>500	*
47	>100	4-16	<2	4	>250	>250	>250	31
48	>100	4-31	<2	31	>250	>250	>250	>250
49	*	*	*	*	*	*	*	*
50	>100	**	<2	63-250	>250	>250	>250	>250
51	>100	<2	<2	<2	>250	>250	>250	31
52	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
53	>100	500	*	*	*	*	>500	*
54	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
55	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
56	>100	250	*	*	*	*	>500	*
57	>100	250	*	*	*	*	>500	*
58	>100	250	*	*	*	*	>500	*
59	>100	250	*	*	*	*	>250	*
60	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
61	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
62	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
63	>100	2-16	<2	<2	250	>250	>250	31
64	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
65	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
66	>100	<2	<2	<2	>250	>250	>250	63
67	*	*	*	*	*	*	*	*
68	>100	*	*	*	*	*	>250	*
70	100	125-500	31	31-63	63-125	500	>500	31
71	100	63-500	8-16	31	250	>500	>500	63
72	>100	31-500	16	63	63	>500	>500	31
73	>100	<4	16	16	<4	16-31	16	8
74	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
75	>100	31-63	4-8	16	63-125	>500	>500	125

* Ensaio não efectuado.

** Ensaio não replicado.

EXEMPLO 80

Ensaaiaram-se os compostos dos Exemplos 1 a 68 e 70 a 75 quanto à sua actividade fungicida, de acordo com os seguintes procedimentos de ensaio, cujos resultados se encontram descritos no Quadro 5.

Ensaaiaram-se os compostos da presente invenção quanto à sua actividade fungicida in vivo contra mildio penugento dos pepínos (CDM), fungos do arroz (RB), fungos das bainhas do arroz (RBS), fungos tardios do tomate (TBL), mildio pulverulento do trigo (WPM), ferrugem do trigo (WSR) e ferrugem das folhas do trigo (WRL). Nos ensaios com cereais (com excepção das plantas do arroz que se utilizaram para ensaios com fungos do arroz), dispuseram-se de modo conveniente as plantas aproximadamente 24 horas antes da aplicação do composto fungicida para se proporcionar plantas de tamanho uniforme e facilitar a aplicação uniforme do composto e a inoculação com fungos. Dissolveram-se os compostos numa mistura de água, acetona e metanol a 2:1:1, pulverizou-se sobre as plantas, deixou-se secar (quatro a seis horas) e, depois, inocularam-se as plantas com fungos. Em cada um dos ensaios utilizaram-se plantas de controlo que se pulverizaram com a mistura de água, acetona e metanol e se inocularam com fungos. A parte restante da técnica de cada um destes ensaios indica-se adiante e os resultados encontram-se indicados como um controlo percentual da doença (percentagem de plantas tratadas com os compostos da presente invenção que não apresentavam

sinais ou sintomas de doença por comparação com as plantas de controlo).

Míldio Penugento dos Pepinos (CDM):

Pseudoperospora cubensis: conservou-se nas folhas das plantas vivas do pepino Marketer num compartimento a uma temperatura constante compreendida entre 18^o e 24^oC (65^oF a 75^oF) em ar húmido com uma intensidade de luz moderada, durante 7 a 8 dias. Obteve-se uma suspensão aquosa dos esporos das folhas infectadas e ajustou-se a concentração de esporos para aproximadamente 100000 por ml de água.

Inocularam-se as plântulas de pepino Marketer, pulverizando a parte inferior das folhas com um atomizador DeVilbiss até se observarem pequenas gotas nas folhas. Incubaram-se as plantas inoculadas numa câmara de nevoeiro, durante 24 horas a aproximadamente 21^oC (70^oF) e depois incubaram-se durante 6 a 7 dias num compartimento com a temperatura controlada, compreendida entre 18^o e 24^oC (65^o a 75^oF) sob nevoeiro. Sete dias após a inoculação, determinou-se a percentagem de controlo da doença.

Fungos do Arroz (RB):

Inocularam-se plantas do arroz Nato com Piricularia orizae (aproximadamente 20000 conídeas por ml) pulverizando as folhas e os caules com uma aspersora de ar comprimido até se observar

uma película de inóculo nas folhas. Incubaram-se as plantas inoculadas num meio húmido (24° a 29°C ; 75° a 85°F) durante aproximadamente 24 horas, depois colocaram-se numa estufa (21° a 24°C ; 70° a 75°F). Sete a oito dias após a inoculação determinou-se a percentagem de controlo da doença.

Fungos das Baínhas do Arroz (RSB):

Cultivou-se a Pellicularia filamentosa (f.sp. sasiki) numa mistura tratada numa autoclave, de grãos de arroz triturado e de caldo de dextrose de batata (100 g de grãos de arroz por 30 ml de caldo de dextrose de batata), num balão de Erlenmeyer de 500 ml. Decorridos 10 dias, misturou-se a mistura, numa misturadora para se produzir um inóculo uniforme. Espalhou-se, aproximadamente uma colher de chá de inóculo entre as plântulas de arroz Lebonnet na superfície do solo de cada vaso (com 76,2 mm de diâmetro). Incubaram-se as plântulas durante 5 dias num compartimento húmido (29° a 32°C ; 85° a 90°F). Determinou-se a percentagem de controlo da doença, imediatamente após ter-se removido as plântulas do compartimento.

Fungos Tardios do Tomate (TLB):

Efectuou-se a cultura de Phytophthora infestans em plantas de tomate Pixie com quatro semanas de idade num meio sob controlo (18° a 21°C ; 65° a 70°F e com uma humidade relativa de 100%).

Após armazenamento, lavaram-se os esporos das folhas com água e dispersaram-se com um atomizador DeVilbiss sobre plantas de tomate Pixie de três semanas de idade que se haviam aspergido previamente com fungicidas experimentais. Colocaram-se as plantas inoculadas num compartimento húmido a 21°C (70°F) e a uma humidade constante durante 24 horas, para infecção. Depois transportaram-se as plantas para um compartimento de ambiente controlado, tal como anteriormente se referiu e efectuaram-se os registos após mais três dias de incubação. Registaram-se os níveis de controlo de doença como um controlo percentual quatro dias após a inoculação e cinco dias após ter-se pulverizado os compostos.

Míldio Pulverulento do Trigo (WPM):

Cultivou-se Erisiphe graminis (f.sp. tritici) em plântulas de trigo Pennol num compartimento com uma temperatura controlada compreendida entre 18°C e 24°C (65°F a 75°F). Sacudiram-se os esporos de míldio das plantas de cultura para as culturas de trigo Pennol que se haviam previamente pulverizado com o composto fungicida. Conservaram-se as culturas inoculadas num compartimento com uma temperatura controlada compreendida entre 18°C e 24°C (65°F a 75°F) e sub-irrigou-se. Efectuou-se o registo da percentagem de controlo da doença, 8 a 10 dias após a inoculação.

Ferrugem do Caule do Trigo (WSR):

Cultivou-se a Puccinia graminis (f.sp. tritici, estirpe

15B-2) em plântulas de trigo Wanzer durante um período de 14 dias numa estufa. Obteve-se uma suspensão aquosa de esporos de plantas infestadas e ajustou-se a concentração de esporos para, aproximadamente, 200000 esporos por ml de água desionizada. Inocularam-se as plantas do trigo Wanzer previamente tratadas com os compostos fungicidas, aplicando uma suspensão de esporos de fungos dos caules, até escorrer, com atomizador DeVilbiss a uma pressão de ar de $0,35 \text{ Kg/cm}^2$ (5 psi). Após a inoculação, colocaram-se as plantas em meio húmido a cerca de 24°C (75°F), onde permaneceram, continuamente, ao abrigo da luz durante 12 horas, seguindo-se um período mínimo de exposição à luz de 3 a 4 horas, luz essa que possuía uma intensidade de aproximadamente 500 footcandles (5380 Lux). A temperatura no compartimento não excedeu 29°C (85°F). No final do período de exposição à luz, colocaram-se as plantas numa estufa onde lhes foi permitido desenvolverem-se durante um período de duas semanas, tendo-se determinado, nesse período a percentagem de controlo da doença.

Ferrugem das Folhas do Trigo (WLR):

Efectuou-se uma cultura de Puccinia recondita (f.sp. tritici Estirpes PKB e PLD) em trigo com sete dias de idade (cultivar Fielder), durante um período de 14 dias numa estufa. Colheram-se os esporos das folhas submetendo-as a aspiração por um ciclone ou depositando-os numa lâmina de alumínio. Limparam-se os esporos fazendo-os passar através de um crivo de 250 micra e armazenaram-se ou utilizaram-se enquanto frescos. No arma-

zenamento utilizaram-se sacos fechados num congelador Ultralow. Quando armazenados, devem submeter-se os esporos a um choque térmico, durante dois minutos, a $4,4^{\circ}\text{C}$ (40°F), antes de se utilizarem. Preparou-se uma suspensão de esporos, a partir de uredos, adicionando 20 mg (9,5 milhões) por mililitro de óleo de Soltrol. Introduziu-se a suspensão em cápsulas de gelatina (0,7 ml de capacidade) que se ligaram aos atomizadores de óleo. Utiliza-se uma cápsula por cada uma das porções superficiais de vinte dos vasos de superfície $12,9\text{ cm}^2$ (2 sqin) de trigo Fielder de sete dias de idade. Após ter-se aguardado durante, pelo menos, um período de 15 minutos, que o óleo evaporasse das folhas do trigo, colocaram-se as plantas numa câmara de nevoeiro no escuro (18° - 20°C e uma humidade relativa de 100%). Depois, colocaram-se as plantas numa estufa durante o período de lactência e efectuaram-se os registos dos níveis de doença após 10 dias. Inocularam-se ensaios curativos e de protecção, respectivamente, um dia e dois dias depois, tendo-se pulverizado previamente as plantas com os produtos químicos de ensaio.

QUADRO 5 - CONTROLO * DE FUNGOS

<u>Composto</u> <u>do Ex.</u>	<u>CDM</u>	<u>RB</u>	<u>RSB</u>	<u>TLB</u>	<u>WPM</u>	<u>WSR</u>	<u>WLR</u>
1A	100/200	98/200	**	100/200	25/300	50/100	—/—
1B	100/200	80/200	0/300	90/300	0/300	70/300	—/—
2	85/300	0/300	0/300	10/300	78/300	85/150	—/—
3	98/300	0/300	0/300	40/100	0/100	60/300	—/—
4	98/200	60/200	0/300	100/200	0/100	80/300	—/—
5	100/200	90/200	0/300	95/200	0/300	70/300	—/—
6	85/200	70/200	0/200	0/300	0/300	0/300	—/—
7	95/300	—/—	0/300	20/300	0/300	60/300	—/—
8	95/200	95/200	0/200	92/200	0/200	60/200	—/—
9	99/200	50/200	0/200	70/200	0/200	60/200	—/—
10	100/200	95/200	0/200	98/200	30/200	80/200	—/—
11	85/200	0/200	0/200	0/200	50/200	—/—	50/200
12	100/200	75/200	25/200	100/100	75/200	—/—	75/200
13	99/200	50/200	0/200	80/200	75/200	—/—	50/200
14	95/200	0/200	0/200	50/200	75/200	—/—	50/200
15	100/200	40/200	25/5200	89/200	25/200	—/—	62/200
16	42/200	40/200	0/200	47/200	0/200	—/—	72/200
17	100/200	0/200	0/200	90/200	0/200	—/—	75/200
18	97/200	25/200	90/300	92/200	0/200	—/—	74/200
19	95/200	0/200	0/200	89/200	25/200	—/—	62/200
20	100/200	90/200	0/200	90/200	0/200	—/—	75/200
21	97/200	100/200	0/200	97/200	62/200	—/—	75/200
22	100/200	90/200	0/200	99/100	37/200	—/—	50/200
23	92/200	50/200	0/200	100/200	47/200	—/—	50/200
24	100/200	0/200	0/200	50/200	0/200	—/—	50/200
25	100/200	0/200	50/200	80/200	0/200	—/—	75/200
26	100/200	50/200	0/200	80/200	50/200	—/—	75/200
27	100/200	98/200	0/200	100/200	0/200	—/—	**
28	96/200	25/200	0/200	50/200	0/200	—/—	**
29	95/200	77/200	0/200	85/200	0/200	—/—	0/200
30	100/200	90/200	0/200	80/200	0/200	—/—	0/200
31	100/200	95/200	0/200	95/200	0/200	—/—	50/200
32	99/200	95/200	0/200	100/200	0/200	—/—	75/200
33	99/200	90/200	0/200	95/200	0/200	—/—	0/200
34	85/100	0/100	0/100	50/100	50/100	—/—	50/100
35	99/100	0/100	0/100	95/100	0/100	—/—	50/100
36	100/100	90/100	0/100	47/100	0/100	—/—	50/100
37	100/100	95/100	0/100	95/100	50/100	—/—	75/100

38	99/100	50/100	0/100	95/100	0/100	—/—	0/100
39	100/100	50/100	0/100	100/100	50/100	—/—	75/100
40	99/100	50/100	0/100	100/100	0/100	—/—	75/100
41	100/100	99/100	0/100	87/100	50/100	—/—	0/100
42	—/—	—/—	—/—	91/100	—/—	—/—	—/—
43	100/100	100/100	0/100	80/100	50/100	—/—	75/100
44	—/—	50/100	0/100	0/100	0/100	—/—	75/100
45	—/—	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	50/25
46	—/—	80/100	50/100	0/100	0/100	—/—	50/100
47	100/100	0/100	0/100	80/100	0/100	—/—	0/100
48	99/100	0/100	0/100	99/100	0/100	—/—	50/100
49	85/100	0/100	0/100	90/100	50/100	—/—	0/100
50	85/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	50/100
51	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	0/100
52	99/100	80/100	0/100	80/100	0/100	—/—	0/100
53	100/100	90/100	0/100	97/100	0/100	0/100	0/100
54	97/100	87/100	0/100	80/100	0/100	0/100	0/100
55	85/100	95/100	0/100	80/100	50/100	—/—	0/100
56	100/100	90/100	0/100	80/100	0/100	—/—	0/100
57	0/100	80/100	100/100	0/100	50/100	—/—	0/100
58	100/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	0/100
59	99/100	50/100	0/100	95/100	0/100	—/—	50/100
60	99/100	0/100	0/100	80/100	0/100	—/—	0/100
61	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	0/100
62	85/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	0/100
63	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	—/—	0/100
64	100/100	0/100	0/100	0/100	50/100	—/—	50/100
65	100/100	0/100	0/100	80/100	0/100	—/—	50/100
66	100/100	0/100	0/100	40/100	0/100	—/—	0/100
67	—/—	90/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100
68	—/—	80/100	0/100	60/100	0/100	0/100	0/100
70	70/300	0/300	0/300	0/300	0/300	40/300	—/—
71	90/200	94/200	0/300	20/300	0/300	40/300	—/—
72	95/300	89/200	0/300	15/300	0/300	30/300	—/—
73	49/100	50/100	**	35/100	0/300	50/100	—/—
74	85/100	50/100	0/100	0/100	0/100	—/—	50/100
75	0/100	50/100	0/100	0/100	60/100	—/—	50/100

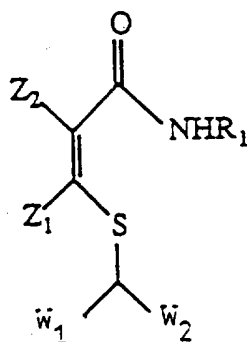
* Valores expressos como % Controlo/Taxa de Aplicação Ppm

** Ensaio não replicado ---/--- Ensaio não efectuado

Apesar de se ter descrito a presente invenção de um modo suficientemente pormenorizado, permitindo ao especialista utilizar a presente invenção, é evidente que se poderão efectuar modificações e melhoramentos, a partir da descrição anterior.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral

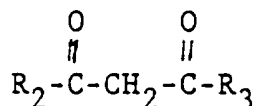


I

na qual R_1 representa um grupo alquilo C_5-C_{10} , cicloalquilo C_5-C_7 , ou arilo, aralquilo ou alcarilo

em que o grupo arilo é opcionalmente substituído com um átomo de cloro e/ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; Z_1 e Z_2 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; e W_1 e W_2 representam, cada um, independentemente, um grupo de remoção de electrões, de preferência grupos de fórmula geral COR_2 e COR_3 , respectivamente, em que R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, um grupo alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, alcarilamino, amino ou alquilamino substituídos por um heterociclo, heterociclos contendo um átomo de azoto, grupos arilo ou alcenilo, todos opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxi, ciano ou nitro,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir uma isotiazolin-3-ona com um reagente nucleofílico de fórmula geral $W_1-CH_2-W_2$, de preferência de fórmula geral



e mais preferivelmente beta-dicetonas, beta-cetoésteres, acetoacetamidas N-substituídas, acetoacetanilidas, ésteres de malonamida N-substituída ou malonamidas N,N'-substituídas.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z_1 representa um átomo de hidrogénio ou de cloro, caracterizado pelo facto de se

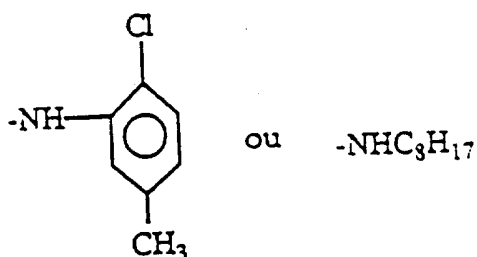
utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z_2 representa um átomo de hidrogênio ou de cloro ou um grupo metilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo $-n-C_8H_{17}$, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo ou fenetilo, todos opcionalmente substituídos por um átomo de cloro ou por um grupo alquilo C_1-C_4 , caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual W e W_2 representam ambos um grupo COMe, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual W , representa um grupo COOEt e W_2 representa um grupo de fórmula geral COR_3 na qual R_3 representa um grupo



caracterizado por se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

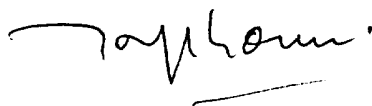
7.- Processo para a preparação de composições fungicidas, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz sob o ponto de vista fungicida de um composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo aceitável em agricultura.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se incorporar um composto de fórmula geral I quando preparado pelo processo de acordo com as reivindicações 1 a 6 e uma isotiazolin-3-ona.

9.- Método para evitar ou inibir o crescimento de bactérias, fungos ou algas num local susceptível ou sujeito a contaminação, caracterizado pelo facto de se incorporar, dentro ou sobre o local um composto ou uma composição preparados pelo processo de acordo

com as reivindicações 1 a 8, em uma quantidade compreendida entre
5g e 22 kg por hectare,

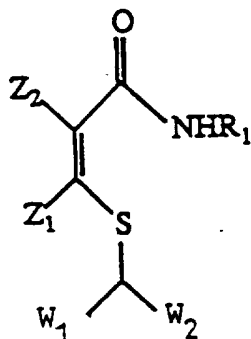
Lisboa, 27 de Julho de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BETA-TIOACRILAMIDAS S-SUBSTITUÍDAS E DE COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS QUE AS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



I

que consiste em reagir uma isotiazolin-3-ona com um reagente nucleofílico de fórmula geral $\text{W}_1 - \text{CH}_2 - \text{W}_2$, de preferência de fórmula geral $\text{R}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{R}_3$ e mais preferivelmente uma beta-dicetona, beta-cetoéster, acetoacetamida N-substituída, acetoacetamida, éster de malonamida N-substituída ou malonamida N,N'-substituída.

A presente invenção refere-se ainda à preparação de composições microbidas que contêm os referidos compostos como ingrediente activo.

Lisboa, 27 de Julho de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Agente Oficial