



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 237/14



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

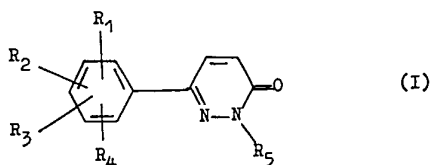
⑪

634 565

②① Gesuchsnummer:	2541/78	⑦③ Inhaber:	Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)
②② Anmeldungsdatum:	08.03.1978		
③⑩ Priorität(en):	09.03.1977 JP 52-25620	⑦② Erfinder:	Teruomi Jojima, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Hideo Takeshiba, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
②④ Patent erteilt:	15.02.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1983	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Phenyl- bzw. Naphthylpyridazinonderivaten.**

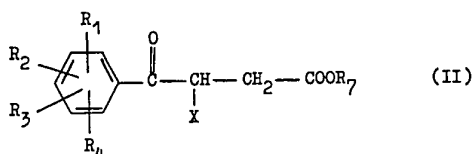
⑤⑦ Phenyl- bzw. Naphthylpyridazinonderivate der Formel:



mit einem Hydrazin der Formel $R_5\text{-NHNH}_2$ oder mit Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat. In den Formeln haben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels. Wenn R_7 eine niedere Alkylgruppe ist, wird das erhaltene Reaktionsgemisch mit einer Säure bei erhöhter Temperatur behandelt.

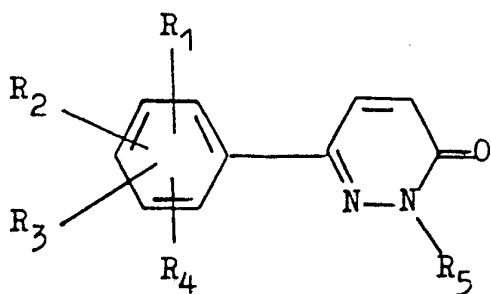
Die Verbindungen der Formel I können als landwirtschaftliche Fungizide verwendet werden.

werden hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



PATENTANSPRÜCHE

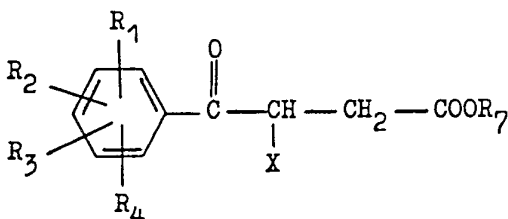
1. Verfahren zur Herstellung eines Phenyl- bzw. Naphthylpyridazinonderivats der Formel:



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine niedere Alkylthiogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Aminogruppe oder eine Gruppierung



worin R_6 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, bedeuten oder R_1 und R_2 , R_2 und R_3 oder R_3 und R_4 miteinander unter Bildung eines Benzolrings verbunden sind, der mit dem Benzolring, mit dem sie verknüpft sind, kondensiert ist und einen Naphthalinring als Ganzes bildet, und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, R_7 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt mit der Massgabe, dass R_7 ein Wasserstoffatom ist, wenn R_5 eine niedere Alkylgruppe ist, und X ein Halogenatom bedeutet, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



worin R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzt, oder mit Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels umgesetzt wird, und wenn R_7 eine niedere Alkylgruppe darstellt, das so erhaltene Reaktionsgemisch mit einer Säure bei erhöhter Temperatur behandelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Chloratom ist.

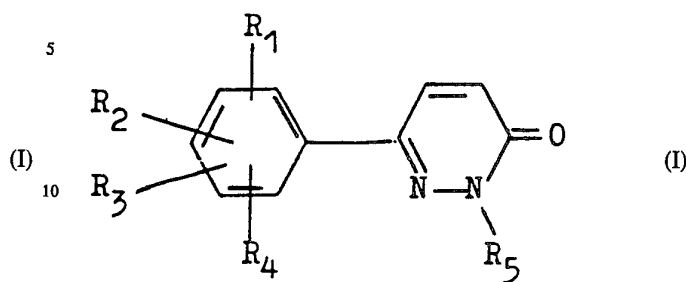
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Base ein Alkalicarbonat verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Base Natriumcarbonat verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Base das gleiche Hydrazin, das als Reaktionsteilnehmer eingesetzt wird, verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Wasser verwendet wird.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung eines Phenyl- bzw. Naphthylpyridazinonderivats der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe, eine niedere Alkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine niedere Alkylthiogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Aminogruppe oder eine Gruppierung



worin R_6 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, darstellen oder R_1 und R_2 , R_2 und R_3 oder R_3 und R_4 miteinander unter Bildung eines Benzolrings, der mit dem Benzolring, mit dem sie verknüpft sind, kondensiert ist und einen Naphthalinring als Ganzes bildet, verbunden sind und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet die niedere Alkylgruppe eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Amyl-, Isoamyl-, sek.-Amyl-, n-Hexylgruppe und dgl., und die niedere Alkoxygruppe ist eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise eine Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Isobutoxygruppe und dgl. Die niedere Alkylthiogruppe ist eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise eine Methylthio-, Äthylthio-, n-Propylthio-, Isopropylthio-, n-Butylthiogruppe und dgl., das Halogenatom besteht aus Chlor, Brom, Fluor oder Jod und die Cycloalkylgruppe ist eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexylgruppe und dgl.

Sofern die Gruppe die Formel $R_6\text{CONH-}$ aufweist, bedeutet R_6 eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe.

Die Verbindung der obigen allgemeinen Formel (I), die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellt werden kann, ist eine sehr brauchbare Verbindung als landwirtschaftliches Fungizid als solches oder als Zwischenprodukt für andere landwirtschaftliche Chemikalien und Arzneimittel.

Bezüglich der Herstellung von 6-Phenyl-3(2H)pyridazinonen wurden bisher a) ein Verfahren zur Oxidation des entsprechenden 4,5-Dihydropyridazinons mit Brom (J. Am. Chem. Soc., 75, 1117), b) ein Verfahren zur Oxidation des entsprechenden 4,5-Dihydropyridazinons mit Brom (J. Am. nitrobenzolsulfonat (japanische Patent-Veröffentlichung Nr. 12740/1969), c) ein Verfahren zur Umsetzung des entsprechenden 3-Benzoylacrylsäureesters mit einem Überschuss an Hydrazin (japanische Provisional Publication Nr. 34178/1976), d) ein Verfahren zur Umsetzung eines Salzes der entsprechenden Benzoylacrylsäure mit einem Überschuss an Methanol in Gegenwart einer Base, Freisetzung der entsprechenden Säure aus dem Salz-Reaktionsprodukt und anschließendes Erhitzen der so freigesetzten Säure mit einer Hydrazinverbindung (japanische Provisional Patent Publi-

cation Nr. 43776/1976), e) ein Verfahren zur Umsetzung der entsprechenden 2-Morpholino-4-phenyl-*i*-oxobuttersäure mit einer Hydrazinverbindung (Bull. Soc. Chim. France, 1973, 625) und ähnliche Verfahren vorgeschlagen. Jedoch bedingen die oben erwähnten bisherigen Verfahren, beispielsweise die Verfahren a) und b) komplizierte Massnahmen, und sie verwenden ferner aufwendige Oxidationsmittel (Brom und Natrium-*m*-nitrobenzolsulfonat), die auch mühsam zu handhaben sind. Und die Verfahren c) und d) erfordern längere Reaktionszeiten und ziemlich mühsame Reinigungsmassnahmen, die durch die Verunreinigung durch unerwünschte Produkte verursacht werden. Das Verfahren e) besitzt den Nachteil einer schlechten Produktausbeute.

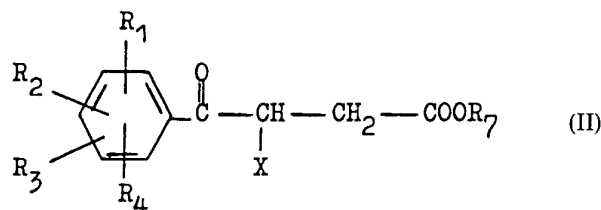
Als Ergebnis eingehender Untersuchungen bezüglich eines wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung eines 6-Phenyl-3(2H)pyridazinonderivats wurde das vorliegende Verfahren gefunden, das im Hinblick auf wirtschaftliche Leistung und Einfachheit der Synthese erheblich verbessert ist.

Von den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellt werden, seien nachfolgend typische Beispiele der Verbindungen aufgeführt:

- (1) 6-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (2) 6-Phenyl-3(2H)pyridazinon
- (3) 6-(*p*-Tolyl)-3(2H)-pyridazinon
- (4) 6-(3,4-Dichlorphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (5) 6-(3-Bromphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (6) 6-(3-Chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (7) 6-(4-Bromphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (8) 6-(4-Chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (9) 6-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (10) 6-(3-Brom-4-fluorphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (11) 6-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (12) 6-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (13) 6-(4-Fluorphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (14) 6-(4-Hydroxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon
- (15) 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2(2H)pyridazinon
- (16) 6-(4-Äthylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (17) 6-(4-Isopropylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (18) 6-(2,5-Dimethylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (19) 6-(β -Naphthyl)-3(2H)pyridazinon
- (20) 6-(4-Cyclohexylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (21) 6-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (22) 6-(2,3,5-Trichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (23) 6-(4-Methoxyphenyl)-2(2H)pyridazinon
- (24) 6-(3,5-Dichlor-4-äthylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (25) 6-(4-Methylthiophenyl)-3(2H)pyridazinon
- (26) 6-(3-Nitro-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (27) 6-(4-Acetamidophenyl)-3(2H)pyridazinon
- (28) 6-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-methyl-3(2H)pyridazinon
- (29) 6-(*p*-Tolyl)-2-methyl-3(2H)pyridazinon
- (30) 6-(4-Aminophenyl)-3(2H)pyridazinon
- (31) 6-(*n*-Hexylphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (32) 6-(3-Jodphenyl)-3(2H)pyridazinon
- (33) 6-(4-*n*-Butylthiophenyl)-3(2H)pyridazinon
- (34) 6-(4-Cyclopropylphenyl)-3(2H)pyridazinon.

Von den oben angegebenen Verbindungen sind die Verbindungen Nr. (1), (5), (6), (9), (10), (11), (21), (22), (24), (28), (31), (32), (33) und (34) neue Verbindungen.

Nach dem Verfahren der Erfindung werden die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung eines 3-Halogen-4-phenyl-4-oxobuttersäurederivats der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, R_7 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt mit der Massgabe, dass R_7 ein Wasserstoffatom, ist, wenn R_5 eine niedere Alkylgruppe ist, und X ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom bedeutet, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



worin R_5 die oben angegebene Bedeutung besitzt, oder mit Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels und, wenn R_7 eine niedere Alkylgruppe ist, Behandlung des so erhaltenen Reaktionsgemisches mit einer Säure bei erhöhter Temperatur hergestellt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann leicht durchgeführt werden, indem die Verbindung der Formel (II) mit dem Hydrazin der Formel (III) in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels in Berührung gebracht wird. Als verwendete Base seien ein Alkali- oder Erdalkalicarbonat, wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat; ein Alkalihydrogencarbonat, wie beispielsweise Kaliumhydrogencarbonat oder Natriumhydrogencarbonat; ein Alkalihydroxid, wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid; ein Alkaliacetat, wie beispielsweise Natriumacetat oder Kaliumacetat; ein Alkalialkoxid, wie beispielsweise Natriummethoxid oder Kaliumäthoxid; ein tertiäres Amin, wie beispielsweise Triäthylamin oder Pyridin; wässriges Ammoniak und dgl., bevorzugt Alkalicarbonat oder stärker bevorzugt Natriumcarbonat, genannt.

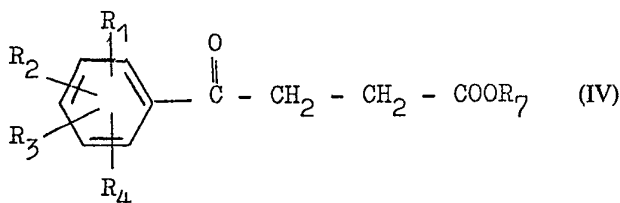
Das als Reaktionsteilnehmer verwendete Hydrazin (III) kann auch als die Base verwendet werden. Als Hydrazin (III), das in der Reaktion verwendet werden kann, seien beispielsweise Hydrazin, Methylhydrazin, Äthylhydrazin, Isopropylhydrazin und dgl., genannt. Die Menge des verwendeten Hydrazins beträgt gewöhnlich 1 bis 6 Mol auf 1 Mol der Verbindung (II). Ein Äquivalent der Base liegt vorzugsweise vor, wenn das Hydrazin zu einem Äquivalent verwendet wird. Die Verwendung eines grossen Überschusses an Hydrazin erfordert keinerlei andere Massnahmen. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders kritisch, jedoch kann die Reaktion gewöhnlich bei Raumtemperatur bis zu der Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Der Reaktionszeitraum liegt bei mehreren Minuten bis Dutzenden von Stunden. Wenn die Verbindung der Formel (II), in der R_7 eine niedere Alkylgruppe ist, als Ausgangsmaterial verwendet wird, wird das oben erhaltene Reaktionsgemisch nach Ansäuern mit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, erhitzt.

Die Phenyl- bzw. Naphthylpyridazinonverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) wird z.B. abgetrennt und dann überschüssiges Hydrazin in der Mutterlauge durch Zugabe eines Alkalis freigesetzt, das verbrauchte Hydrazin kann ergänzt werden und ist wieder brauchbar für diese Reaktion. Auch kann das Hydrazin aus der Mutterlauge beispielsweise als ein wenig lösliches Salz abgetrennt werden, das für eine neue Reaktion verwendet werden kann. Die Reaktion wird in Gegenwart eines Lösungsmittels durch-

geführt. Für die verwendbaren Lösungsmittel besteht keine besondere Begrenzung, falls sie nicht an der vorliegenden Reaktion teilnehmen; z.B. können Wasser; ein Alkohol, wie beispielsweise Methanol, Äthanol oder Isopropanol; eine organische Säure, wie beispielsweise Essigsäure oder Propionsäure; ein cyclischer Äther, wie beispielsweise Dioxan oder Tetrahydrofuran; ein Dialkylsulfoxid, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid und ein Dialkylformamid, wie beispielsweise Dimethylformamid und Gemische derartiger organischer Lösungsmittel mit Wasser und dgl., verwendet werden. Von den vorstehenden Lösungsmitteln wird Wasser vorteilhaft verwendet.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung des erfindungsgemässen Verfahrens aus dem Reaktionsgemisch durch übliche Methoden gewonnen werden. Beispielsweise wird die nach Beendigung der Reaktion in dem Reaktionsgemisch abgetrennte kristalline Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Erhalt des gewünschten Produktes getrocknet. Das Produkt wird ferner durch ein übliches Verfahren, z.B. Umkristallisation, Säulenchromatographie und dgl., unter Erhalt des reinen Produktes gereinigt.

Die Ausgangsverbindung der oben erwähnten allgemeinen Formel (II), in der X ein Chloratom ist, ist eine neue Verbindung und kann durch Chlorierung einer 4-Phenyl-4-oxobuttersäure der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_7 die oben angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt werden.

Bezüglich des Verfahrens zur Herstellung von 4-Phenyl-3-brom-4-oxobuttersäuren wurde bisher die Herstellung angegeben, bei der die entsprechende 4-Phenyl-4-oxobuttersäure (IV) der Bromierung der Seitenkette unter Verwendung von Brom in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Chloroform oder Äther unterworfen wird [The Journal of the Chemical Society, Seite 455 (1945)]. Dieses Verfahren bedingt jedoch die Verwendung von teurem Brom und eine schwierige Handhabung.

Es wurde nun auch ein verbessertes Verfahren entwickelt, durch das die neuen Verbindungen 4-Phenyl-3-chlor-4-oxobuttersäuren in guter Ausbeute durch ein einfaches Reaktionsverfahren unter Verwendung von billigem Chlor oder Sulfurylchlorid hergestellt werden können.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (II) durch Umsetzung der Verbindung der obigen Formel (IV) mit einem Halogenierungsmittel kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Als in dieser Reaktion verwendbares Halogenierungsmittel können Chlor, Brom, Jod, Jodmonochlorid, Sulfurylchlorid und Sulfurylbromid angegeben werden, und Chlor und Brom, insbesondere Chlor, werden zur Verwendung besonders bevorzugt.

Das Molverhältnis der Verbindung der Formel (IV) zu dem Halogenierungsmittel liegt vorzugsweise bei 1 : 1 bis 1 : 3. Als Reaktionslösungsmittel können Alkylhalogenide, wie beispielsweise Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform oder Tetrachloräthan; Äther, wie beispielsweise Diäthyläther oder Diisopropyläther und organische Säuren, wie beispielsweise Essigsäure oder Propionsäure verwendet werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen

Menge einer Lewis-Säure durchgeführt, und als in diesem Fall verwendbare Lewis-Säure können Aluminiumchlorid, Eisen(III)-chlorid, Titanatetrachlorid, Zinkchlorid und Zinnchlorid oder ähnliche Verbindungen genannt werden. Die Reaktionstemperatur kann bei Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels liegen. Die Reaktionszeit beträgt z.B. 0,5 bis 24 Stunden.

Die Ausgangsverbindung der obigen Formel (IV) kann durch beliebige an sich bekannte Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch die sogenannte Friedel-Crafts-Reaktion, bei der ein substituiertes Benzol der Umsetzung mit Bernsteinsäureanhydrid zusammen mit einer Lewis-Säure unterworfen wird [die oben erwähnten Organic Reactions, Band 5, Seite 229 (1949)] oder durch das Verfahren, bei dem eine 4-Phenyl-4-oxobuttersäure in Gegenwart einer Lewis-Säure zur Herbeiführung der Halogenierung des Benzolrings behandelt wird [Arzneimittel-Forschung, Band 24, Seite 1360 (1974)] oder ähnliche Verfahren.

Alternativ und bevorzugt kann die Ausgangsverbindung der Formel (IV), worin sich die Halogenatome entweder in der 3- oder 5-Stellung des Benzolrings oder in beiden Stellungen befinden, durch Umsetzung von Benzol oder einem substituiertem Benzol mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid, Umsetzung des so erhaltenen Produktes mit einem Halogenierungsmittel ohne Isolierung des Produktes und Behandlung des erzeugten Komplexes mit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, und, falls notwendig, Veresterung des Produktes hergestellt werden. Die Umsetzung von Benzol mit Bernsteinsäureanhydrid kann bei einer Reaktionstemperatur von -10°C bis 50°C in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan und 1,1,2,2-Tetrachloräthan, erfolgen. Das Molverhältnis von Benzol zu wasserfreiem Aluminiumchlorid beträgt z.B. 1 : 1 bis 1 : 4, bevorzugt 1 : 2 bis 1 : 3. Als Halogenierungsmittel können Chlor, Brom, Jod, Jodmonochlorid, Sulfurylchlorid und Sulfurylbromid verwendet werden. Das Molverhältnis von Benzol zu Halogenierungsmittel beträgt z.B. 1 : 1 bis 1 : 4.

Von den Verbindungen der oben angegebenen Formel (II) können die 4-Phenyl-3-halogen-4-oxobuttersäuren, in denen sich ein Halogenatom wenigstens in einer der Stellungen 3 und 5 des Benzolrings befindet, auch kontinuierlich durch Halogenierung der 4-Phenyl-4-oxobuttersäure der Formel (IV), worin sich ein Wasserstoffatom in wenigstens einer der 3- und 5-Stellungen des Benzolrings befindet, in deren Seitenkette nach der in dem obigen Verfahren erwähnten Methode und anschliessender Halogenierungsreaktion in den 3- und/oder 5-Stellungen des Benzolrings in Gegenwart eines Überschusses an Lewis-Säure hergestellt werden.

Wie oben erwähnt, sind die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen der obigen Formel (I) brauchbar als landwirtschaftliche Fungizide und ergeben einen Verhütungs- und Heilungseffekt gegenüber Pflanzenkrankheiten ohne irgendwelche Schädigung der Wirtspflanzen.

Spezieller könnten sie besonders wirksam die Blattfäule von Reispflanzen bekämpfen, die eine schwerwiegende Krankheit der Reispflanze darstellt, indem diese Fungizide als Sprühmittel oder als Oberflächensprays verwendet werden.

Auch sind sie besonders wirksam zur Bekämpfung der Umfallkrankheit verschiedener Feldfrüchte, wie beispielsweise Rüben, Baumwollpflanzen, die Familie der Kürbisse, was durch pathogene Pilze Rhizoctonia verursacht wird, und sie sind wirksam zur Bekämpfung von infektiösen aus dem Boden stammenden Krankheiten, z.B. der südlichen Trocken-

fäule von Auberginenpflanzen und Pflanzen der Familie der Kürbisse, des schwarzen Schorfs von Kartoffeln und dgl., indem ein Bodenfungizid oder ein Samendesinfektionsmittel verwendet wird.

In einer praktischen Dosierung wurden keinerlei Phytotoxizitäten in Feldfrüchten, wie beispielsweise Reispflanzen, Tomaten, Kartoffeln, Baumwollpflanzen, Auberginenpflanzen, Gurken, weissen Bohnen und dgl., festgestellt.

Ferner sind die Verbindungen der obigen Formel (I) in wirksamer Weise als Fungizide in einem Obstgarten, einem nicht bebauten Land oder Weideland, einem Wald und dgl. verwendbar.

Die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen können für die Anwendung zu den üblicherweise als landwirtschaftliche Fungizide verwendeten Zubereitungen wie beispielsweise pulverförmige Stäube, grobe Stäube, feine Granulate, Granulate, benetzbare Pulver, emulgierbare Konzentrate, wässrige Flüssigkeiten, wasserlösliche Pulver, Ölsuspensionen und dgl. im Gemisch mit einem Träger und gegebenenfalls anderen Hilfsmitteln formuliert werden. Der hier verwendete Träger ist z.B. eine synthetische oder natürliche und anorganische oder organische Substanz, die mit einer aktiven Verbindung vermischt wird, und kann die aktive Verbindung in ihrem Zugang zu dem zu behandelnden Teil unterstützen und erleichtert die Lagerung, den Transport oder die Handhabung.

Die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen, die wie oben angegeben, zu verschiedenen Arten von Zubereitungen formuliert werden, können in einem Reisfeld oder Landfeld zu 1 bis 5000 g, bevorzugt 10 bis 1000 g des aktiven Bestandteils je 10 Ar zur Blattbesprühung vor oder nach der Emergenz oder zur Boden-tränkung oder Aufsprühen auf das Wasser zur wirksamen Bekämpfung von Krankheiten aufgebracht werden.

Ferner können die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen, wenn sie zur Desinfektion oder zum Überzug von Samen verwendet werden, in wirksamer Weise aus dem Boden erwachsende Sameinfektionskrankheiten bekämpfen, indem die Samen zu 0,1 bis 2%, vorzugsweise 0,2 bis 0,5% an aktivem Bestandteil je Gewicht des Samens überzogen werden.

Das Verfahren der Erfindung wird durch die nachfolgend wiedergegebenen Beispiele und Bezugsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

6-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon

Zu einer kalten Lösung aus 0,53 g Natriumcarbonat in 5 ml Wasser wurden 2,96 g 4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure und dann eine Lösung aus 0,5 g Hydrazinhydrat in 5 ml Wasser zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss und Rühren während 2 Stunden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die abgetrennte kristalline Substanz aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 2,42 g des gewünschten Produktes als Kristalle erhalten wurden (94,9% der theoretischen Menge). Dieses Produkt war rein genug für die praktische Verwendung. Die Umkristallisation aus 40 ml Dioxan ergab 1,68 g des reinen Produktes, das bei 254 bis 258°C schmolz (66,0% der theoretischen Menge).

Analyse (%) für: $C_{11}H_8OCl_2N_2$

berechnet: Cl 27,80

gefunden: Cl 27,48

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 1705 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Beispiels 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

6-Phenyl-3(2H)-pyridazinon	Fp 205 bis 206,5°C
5 6-(p-Tolyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 233 bis 235°C
6-(3,4-Dichlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 258 bis 262°C
6-(3-Bromphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 202 bis 204°C
10 6-(3-Chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 226,5 bis 227°C
6-(4-Bromphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 252 bis 256°C
6-(4-Chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 273°C
15 6-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 237 bis 239°C
6-(3-Brom-4-fluorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 251 bis 253°C
20 6-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp über 300°C
6-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 287 bis 288°C
25 6-(4-Fluorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 267 bis 268°C
6-(4-Hydroxyphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp über 300°C
30 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 225 bis 228°C
6-(4-Äthylphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 185 bis 187°C
35 6-(4-Isopropylphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 202 bis 204°C
6-(2,5-Dimethylphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 179 bis 179,5°C
40 6-(β-Naphthyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 256°C
6-(4-Cyclohexylphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 240 bis 244°C
6-(3,5-Dichlor-4-äthylphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 254°C
45 6-(3-Jodphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 232°C

Beispiel 2

6-(3-Bromphenyl)-3(2H)pyridazinon

Ein Gemisch aus 2,91 g 4-(3-Bromphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure, 10 ml Wasser und 1,0 g Hydrazinhydrat wurden unter Rückfluss während 2 Stunden erhitzt, währenddessen das Reaktionsgemisch anfänglich suspendiert war und 55 gelöst und dann kristalline Substanz in situ abgetrennt wurde. Am Ende der Reaktion lag das Reaktionsgemisch wieder in suspendiertem Zustand vor. Nach Beendigung der Reaktion liess man das Reaktionsgemisch abkühlen, die kristalline Substanz wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhielt 2,39 g des gewünschten Produktes als 60 Kristalle (95,0% der theoretischen Menge). Das Produkt wurde aus Dioxan unter Erhalt von 1,76 g des reinen Produktes mit einem Schmelzpunkt von 202 bis 204°C umkristallisiert (70,0% der theoretischen Menge).

65 Analyse (%) für: $C_{10}H_7OBrN_2$

berechnet: Br 31,82

gefunden: Br 31,60

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 1710 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Beispiels 2 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

6-Phenyl-3(2H)pyridazinon	Fp 205 bis 206,5°C
6-(p-Tolyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 233 bis 235°C
6-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 276 bis 277°C
6-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 254 bis 258°C
6-(2,3,5-Trichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 299°C
6-(3,4-Dichlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 258 bis 262°C
6-(4-Acetamidophenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 297,5 bis 299°C
6-(4-Aminophenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 295 bis 297°C

Beispiel 3

6-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon

Ein Gemisch aus 1,52 g Isopropyl-4-(3-chlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobutyrat, 10 ml Wasser und 1,25 g Hydrazinhydrat wurde unter Rückfluss während 1 Stunde erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 2 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und das erhaltene Gemisch wurde weiter 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde die so abgetrennte kristalline Substanz abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und dann unter Erhalt von 0,88 g der gewünschten Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 276 bis 277°C getrocknet (80% der theoretischen Menge).

Analyse (%) für: $C_{11}H_9OClN_2$

berechnet: Cl 16,07

gefunden: Cl 15,96

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 1680 (>C=O), 1665.

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Beispiels 3 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

6-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 254 bis 258°C
6-(p-Tolyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 233 bis 235°C
6-(4-Chlorphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 273°C
6-(4-Bromphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 252 bis 256°C
6-(3,4-Dichlorphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 258 bis 262°C
6-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 287 bis 288°C
6-Phenyl-3(2H)pyridazinon	Fp 205 bis 206,5°C
6-(4-Methoxyphenyl)-3(2H)pyridazinon	Fp 195 bis 198°C
6-(4-Methylthiophenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 213°C
6-(3-Nitro-4-methylphenyl)-3(2H)-pyridazinon	Fp 279 bis 280°C

Beispiel 4

6-(p-Tolyl)-3(2H)pyridazinon

Ein Gemisch aus 4,53 g 4-(p-Tolyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure 1,2 g Hydrazinhydrat und 25 ml Äthanol wurde unter Rückfluss während 3,5 Stunden erhitzt. Nach Kühlen wurde die so abgetrennte kristalline Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Erhalt von 1,5 g des gewünschten Produktes getrocknet. Das Lösungsmittel wurde aus dem Filtrat unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mit Äther und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 0,45 g des gewünschten Produktes erhalten wurden. Gesamtausbeute 1,95 g (52,5% der theoretischen Menge). Fp. 233 bis 235°C (umkristallisiert aus Di-

15 oxan).

Analyse (%) für: $C_{11}H_{10}ON_2$

berechnet: C 70,95

gefunden: C 70,62

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 1650 (>C=O).

Beispiel 5

6-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-methyl-3(2H)pyridazinon

Zu einer Suspension aus 2,61 g 4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure in 10 ml Wasser wurden 0,92 g Methylhydrazin zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss und Rühren während 2 Stunden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die so abgetrennte kristalline Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, und man erhielt 2,02 g des gewünschten Produktes als rohe Kristalle (86% der theoretischen Menge).

Fp. 125,5 bis 128,5°C (umkristallisiert aus Benzol-n-Hexan).

35 Analyse (%) für: $C_{12}H_{11}OCIN_2$

berechnet: Cl 15,11

gefunden: Cl 15,66

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 1660 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Beispiels 4 wurde die folgende Verbindung hergestellt:

6-(p-Tolyl)-2-methyl-3(2H)pyridazinon, Fp. 120 bis 124°C.

Bezugsbeispiel 1

4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure

45 In eine Suspension aus 13,06 g 4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-4-oxobuttersäure in 50 ml Essigsäure wurden langsam 8,64 g direkt verdampft flüssiges Chlor bei 50°C unter Rühren während 3 Stunden eingeblasen. Nach Beendigung 50 der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in 100 g Eiswasser gegossen, das erhaltene Gemisch liess man über Nacht stehen, die so abgetrennte kristalline Substanz wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhielt 14,16 g des gewünschten Produktes (95,8% der 55 theoretischen Menge).

Fp 130 bis 134°C (umkristallisiert aus Benzol-n-Hexan)

Analyse (%) für: $C_{11}H_9O_3Cl_3$

berechnet: Cl 35,99

gefunden: Cl 35,83

60 IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2800 bis 2500 (-COOH), 1715, 1685 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

65 4-(p-Tolyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 100 bis 101,5°C
4-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 98 bis 101°C

4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 102 bis 105°C
4-Phenyl-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 69 bis 73°C
4-(2,3,5-Trichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 121 bis 124,5°C
4-(3,4-Dichlorphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 118 bis 121°C

Bezugsbeispiel 2

4-(3-Bromphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure

Zu einer Suspension aus 2,57 g 4-(3-Bromphenyl)-4-oxobuttersäure in 10 ml Dichloräthan wurden 1,8 g Sulfurylchlorid zugegeben und das erhaltene eGmisch wurde unter Rückfluss während 7 Stunden erhitzt. Dann wurden 10 ml heisses Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde während einer Weile gerührt und man liess es bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit Benzol extrahiert, der Benzolextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel aus dem Extrakt abdestilliert, wobei 2,72 g des gewünschten Produktes als ölige Substanz erhalten wurden (93,2% der theoretischen Menge). Diese Substanz verfestigte sich nach Stehen bei Raumtemperatur und wurde dann aus Benzol umkristallisiert, wobei das reine Produkt mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 127°C erhalten wurde.

Analyse (%) für: $C_{10}H_8O_3BrCl$

berechnet: Cl 12,16

gefunden: Cl 11,99

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2750 bis 2500 (-COOH), 1710, 1690 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 2 wurde die folgende Verbindung hergestellt:

4-(3-Chlorphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure, Fp 109 bis 115°C.

Bezugsbeispiel 3

4-(p-Tolyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure

Zu 50 ml trockenem Dichloräthan wurden 9,6 g 4-(p-Tolyl)-4-oxobuttersäure und 0,5 g wasserfreies Aluminiumchlorid zugegeben, und zu dem erhaltenen Gemisch wurden tropfenweise 14 g Sulfurylchlorid bei Raumtemperatur unter Rühren zugegeben. Nach Beendigung der tropfenweisen Zugabe wurde das erhaltene Gemisch bei 50°C während 7 Stunden gerührt. Dann wurden 20 ml heisses Wasser und 200 ml n-Hexan zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt und nach Rühren während einer Weile und Stehen wurde die abgetrennte organische Schicht gewonnen, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde aus der Schicht abdestilliert, wobei 11,3 g des gewünschten Produktes als ölige Substanz erhalten wurden, die dann aus n-Hexan umkristallisiert wurde und einen Schmelzpunkt von 100 bis 101,5°C zeigte.

Analyse (%) für: $C_{11}H_{11}O_3Cl$

berechnet: Cl 15,64

gefunden: Cl 15,72

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2800 bis 2500 (-COOH), 1730, 1660 (>C=O).

Bezugsbeispiel 4

4-(3-Bromphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure

Zu einer Suspension aus 2,57 g 4-(3-Bromphenyl)-4-oxobuttersäure in 20 ml Essigsäure wurden tropfenweise bei 50°C unter Rühren 1,6 g Brom während 30 Minuten zuge-

geben und dann wurde das erhaltene Gemisch bei 50°C während weiterer 1,5 Stunden gerührt. Nach Beendigung des Rührens wurde das Reaktionsgemisch in 150 g Eiswasser gegossen und die so abgetrennte kristalline Substanz wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, wobei 3,11 g des gewünschten Produktes erhalten wurden (90% der theoretischen Menge).

Fp 138 bis 141°C (umkristallisiert aus Benzol).

Analyse (%) für: $C_{10}H_8O_3Br_2$

10 berechnet: Br 46,18

gefunden: Br 47,45

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2750 bis 2550 (-COOH), 1700, 1680 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 4 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-(3-Brom-4-fluorphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 122 bis 124°C

20 4-(3,5-Dichlor-4-äthylphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 125°C

Bezugsbeispiel 5

4-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure

25 Zu einer Suspension aus 2,3 g 4-(3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-4-oxobuttersäure in 10 ml trockenem Äther wurden tropfenweise 1,53 g Brom bei Raumtemperatur während 15 Minuten zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur weitere 5 Stunden gerührt. Nach Beendigung des Rührens wurde das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel aus dem Extrakt abdestilliert, wobei 2,96 g (99,5% der theoretischen Menge) des gewünschten Produktes als ölige Substanz verblieben. Diese Substanz verfestigte sich nach Behandlung mit heissem Benzol und zeigte einen Schmelzpunkt von 170 bis 174°C.

Analyse (%) für: $C_{10}H_7O_4BrCl_2$

berechnet: Cl 20,73

40 gefunden: Cl 20,20

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 3420 (OH), 2800 bis 2500 (-COOH), 1715, 1675 (>C=O).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 5 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

45 4-(4-Cyclohexylphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 155 bis 159°C

4-(4-Acetamidophenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 195 bis 198°C (unter Zersetzung)

50 4-(n-Hexylphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 85 bis 87°C

55 4-(3-Jodphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure Fp 132 bis 137°C

Bezugsbeispiel 6

Äthyl-4-(p-tolyl)-3-chlor-4-oxobutyrat

60 Zu einer Lösung aus 19,2 g 4-(p-Tolyl)-4-oxobuttersäure in 100 ml Äthanol wurden 18,8 g Chlor bei 40°C unter Rühren während 2 Stunden eingeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das überschüssige Äthanol aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde dann in der gleichen Weise wie im Bezugsbeispiel 2 behandelt, wobei 25,3 g des gewünschten Produktes

als ölige Substanz erhalten wurden ($n_D^{23,5}$ 1,5241). Ausbeute: 99%.

Analyse (%) für: $C_{13}H_{15}O_3Cl$
berechnet: Cl 13,92
gefunden: Cl 14,09

IR-Spektrum (Flüssigkeitsfilm) cm^{-1} : 1740 ($-COOC_2H_5$),
1700 ($>C=O$).

Bezugsbeispiel 7

Methyl-4-(3,5-dichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobutyrat

Zu einer Lösung aus 6,2 g 4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure in 60 ml Methanol wurden 0,5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluss während 1,5 Stunden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch dann in der gleichen Weise wie in Bezugsbeispiel 6 behandelt, wobei 5,3 g des gewünschten Produktes als ölige Substanz erhalten wurden (n_D^{21} 1,5580). Ausbeute: 82,3%.

Analyse (%) für: $C_{13}H_{11}O_3Cl_3$
berechnet: Cl 34,36
gefunden: Cl 34,56

IR-Spektrum (Flüssigkeitsfilm) cm^{-1} : 1730 ($-COOCH_3$), 1695 ($>C=O$).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 7 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Methyl-4-(4-methylthiophenyl)-3-brom-4-oxobutyrat	n_D^{19} 1,6127
Isopropyl-4-(3-chlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobutyrat	n_D^{22} 1,5278
Methyl-4-(3-nitro-4-methylphenyl)-3-brom-4-oxobutyrat	$n_D^{21,8}$ 1,5632

Bezugsbeispiel 8

4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure

Zu einer Suspension aus 9,6 g 4-(p-Tolyl)-4-oxobuttersäure in 50 ml Dichloräthan wurden 3,9 g Chlor bei 40 bis 45°C unter Rühren während 1 Stunde eingeführt. Nach vollständiger Bildung des Zwischenproduktes 4-(p-Tolyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure, durch Dünnschicht-Chromatographie bestätigt, wurden 20 g pulverförmiges wasserfreies Aluminiumchlorid unter Kühlung auf $-5^\circ C$ zugegeben. In das erhaltene Gemisch wurden 8,6 g Chlor bei -5 bis $0^\circ C$ unter Rühren während 1 Stunde eingeführt, und das erhaltene Gemisch wurde bei -5 bis $0^\circ C$ eine weitere Stunde gerührt. Nach vollständiger Bildung des Endproduktes, das mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestätigt wurde, wurde das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren zu 200 g Eis und 40 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zugesetzt. Dann wurde das erhaltene Gemisch mit Dichloräthan extrahiert und der Extrakt wurde in der gleichen Weise wie im obigen Bezugsbeispiel 2 behandelt, wobei 12,1 g des gewünschten Produktes erhalten wurden. Ausbeute: 95%.

Fp 102 bis $105^\circ C$ (umkristallisiert aus Benzol).

Unter Anwendung der Massnahmen des obigen Bezugsbeispiels 8 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 130 bis $134^\circ C$
4-(3-Bromphenyl)-3-chlor-4-oxobuttersäure	Fp 123 bis $127^\circ C$
4-(3-Bromphenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure	Fp 138 bis $141^\circ C$

Bezugsbeispiel 9

4-(4-Aminophenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure-hydrochlorid

Eine Suspension aus 1,57 g 4-(4-Acetamidophenyl)-3-brom-4-oxobuttersäure in 18%iger wässriger Chlorwasserstoffsäure wurden unter Rückfluss während 1 Stunde erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das klare Reaktionsgemisch eisgekühlt, und die abgetrennte kristalline Substanz wurde filtriert und getrocknet, wobei 0,94 g des gewünschten Produktes als rosafarbene Schuppen erhalten wurden (60,9% der theoretischen Menge).

Fp 155 bis $164^\circ C$ (unter Zersetzung).

Analyse (%) für: $C_{10}H_{11}O_3BrClN$

berechnet: Br 25,90

gefunden: Br 25,78

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 3000, 2550, 1930, 1650 (NH_3^+),
1730, 1680 ($>C=O$).

Bezugsbeispiel 10

4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-4-oxobuttersäure

(1) Zu einem Gemisch aus 100 ml trockenem Dichloräthan, 32 g wasserfreiem Aluminiumchloridpulver und 10 g Bernsteinsäureanhydrid in einem 300 ml-Vierhalskolben wurden tropfenweise 10 g Toluol unter Rühren während etwa 30 Minuten zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde weitere 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In das Gemisch wurden nach und nach 8 ml (12,56 g) in Trockenis-Aceton eingeschlossenes Chlorgas eingeblasen, bis der Peak aufgrund des Zwischenproduktes, 4-(p-Tolyl)-4-oxobuttersäure, auf der Hochdruckflüssigkeitschromatographie verschwand. Das Reaktionsgemisch wurde zu einem Gemisch aus 500 g Eis und 60 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter kräftigem Rühren zugegeben. Das erhaltene Produkt wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und man erhielt 24,4 g rohe Kristalle, die aus Benzol-n-Hexan (1 : 1) umkristallisiert wurden, wobei 16,2 g des gewünschten Produktes erhalten wurden, das bei 151 bis $153^\circ C$ schmolz. Ausbeute: 72%.

Analyse (%) für: $C_{11}H_{11}O_3Cl$

berechnet: Cl 15,64

gefunden: Cl 15,67

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2800 bis 2500 ($-COOH$), 1695, 1690 ($>C=O$).

(2) 50 ml trockenes Dichloräthan, 16 g wasserfreies Aluminiumchloridpulver, 5 g Bernsteinsäureanhydrid und 5 g Toluol wurden unter Anwendung der gleichen Massnahmen wie oben unter (1) angegeben behandelt und 7,4 g Sulfurylchlorid wurden tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch bei $35^\circ C$ zugegeben. Nach Rühren bei $50^\circ C$ während etwa 4 Stunden wurden weitere 7,4 g Sulfurylchlorid tropfenweise zugesetzt, und das ganze Gemisch wurde bei $50^\circ C$ während 4 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in der gleichen Weise wie oben unter (1) angegeben unter Erhalt von 9 g des gewünschten Produktes behandelt. Ausbeute: 83%.

Bezugsbeispiel 11

4-(3-Brom-4-methylphenyl)-4-oxobuttersäure

Zu einer Suspension aus 32 g wasserfreiem Aluminiumchloridpulver in 110 ml trockenem Dichloräthan wurden 10 g Bernsteinsäureanhydrid zugegeben. Zu dem Gemisch wurden 10 g Toluol tropfenweise zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde ein Gemisch aus 22,4 g Brom und 20 ml Dichloräthan während 45 Minuten tropfenweise zugesetzt, woran sich 20stündiges Rühren bei Raumtemperatur

anschluss. Nach weiterer Zugabe von 4,8 g Brom wurde das Reaktionsgemisch bei 50 bis 55°C während 3 Stunden gerührt. Nach vollständigem Verschwinden des Zwischenproduktes, d.h. 4-p-Tolyl-4-oxobuttersäure, was mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestätigt wurde, wurde das Gemisch in der gleichen Weise wie im Bezugsbeispiel 10 (1) behandelt, wobei 27,6 g rohe Kristalle erhalten wurden. Die rohen Kristalle wurden mit heissem Aceton extrahiert, und der Extrakt wurde filtriert, wobei 20,3 g des gewünschten Produktes durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhalten wurden. Ausbeute: 75%.

Fp 165 bis 171°C (umkristallisiert aus Acetonitril).

Analyse (%) für: $C_{11}H_{11}O_3Br$

berechnet: Br 29,47

gefunden: Br 29,29

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 2800 bis 2500 (-COOH), 1695, 1690 ($>C=O$).

Bezugsbeispiel 12

4-(3,5-Dichlor-4-methylphenyl)-4-oxobuttersäure

Zu einer Suspension aus 400 g wasserfreiem Aluminiumchloridpulver in 1 Liter trockenem Dichloräthan wurden 130 g Bernsteinsäureanhydrid zugegeben. Zu dem Gemisch wurden tropfenweise 92 g Toluol während etwa 20 Minuten

zugesezt, wobei die Innentemperatur bei 10 bis 15°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch 1 Stunde gerührt und 50 ml (78,5 g) Chlorgas wurden in das Gemisch während 3 Stunden eingeführt, wobei die Innentemperatur bei 0 bis -3°C gehalten wurde. Nachdem man das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen liess, wurden 131 ml (205,7 g) Chlorgas in das Gemisch während 6 Stunden eingeführt, wobei die Innentemperatur bei 0 bis -3°C gehalten wurde. Nachdem das relative Verhältnis der Peakhöhe aufgrund des gewünschten Produktes ein Maximum bei der Hochdruckflüssigkeitschromatographie erreichte, wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus 2 kg Eis und 500 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter heftigem Rühren zugesezt. Überschüssiges Dichloräthan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und der so erzeugte Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert, wobei 163 g des gewünschten Produktes erhalten wurden. Ausbeute: 54%.

Fp 185 bis 187°C (farblose Nadeln, umkristallisiert aus Acetonitril).

Analyse (%) für: $C_{11}H_{10}O_3Cl_2$

berechnet: Cl 27,16

gefunden: Cl 26,77

IR-Spektrum (Nujol) cm^{-1} : 3000 bis 2500 (-COOH), 1710 ($>C=O$).