(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
206 362 B

(21) A bejelentés száma: 6329/90
(22) A bejelentés napja: 1987. 04. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
036 544 1987. 04. 15. US
036 545 1987. 04. 15. US

(51) Int. Cl.[5]
C 07 F 7/10
C 07 D 213/75

(40) A közzététel napja: 1988. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1992. 10. 28. SZKV 92/10

(72) Feltalálók:
Baker, Don Robert, Orinda, Kalifornia (US)
Brownell, Keith Harvey, San Jose, Kalifornia (US)
Kazerian, Charles, Orinda, Kalifornia (US)

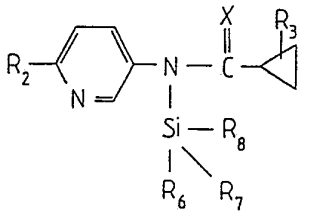
(73) Szabadalmas:
Stauffer Chemical Co., Westport, Connecticut (US)

(54) Eljárás piridil-ciklopropán-karbonsav-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány (II) általános képletű piridil-ciklopropán-karbonsav-származékok előállítására vonatkozik. E képletben
R_2 halogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,
R_3 hidrogénatom,
X oxigénatom és
R_6, R_7 és R_8 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport.

Ezek a vegyületek fungicid készítmények hatóanyagainak előállításához használhatók fel.



(II)

HU 206 362 B

A találmány piridil-ciklopropán-karbonsav-származékokat tartalmazó fungicid készítmények hatóanyagai kiindulási vegyületeinek előállítására vonatkozik.

Haszonnövények, így árpa, rizs, paradicsom, búza, bab, rózsa, szőlő és más mezőgazdaságilag fontos növények gombafertőzései súlyos veszteségeket és károkat okoznak a mezőgazdasági termékekben, mind mennyiségi, mind minőségi vonatkozásban. Éppen ezért rendkívül nagy szükség van a gombafertőzés kialakulásának a megelőzésére és a gombák fejlődésének meggátlására vagy a gombák irtására. A kereskedelmi forgalomban lévő fungicid készítményekkel való hatásosabb permetezés lehetővé tenné a mezőgazdaságilag fontos terményeken élősködő gombák megerősödésének a megelőzését és a növekedésük gátlását. Ezért kívánatos olyan fungicid szereknek a kidolgozása, amelyek elpusztítják a gombákat és megszüntetik azok káros hatását a fertőzés utáni permetezés esetén.

Bizonyos új piridil-ciklopropán-karbonsavak nagyon hatásos fungicid hatóanyagok, mind a megelőző használatra, mind pedig a gombafertőzés megszüntetésére.

Az új fungicid hatású piridil-ciklopropán-karbonsavak az (I) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben



Z jelentése –CR általános képletű csoport

R cikloalkilcsoport, előnyösen ciklopropilcsoport, hidrogénatom, alkilcsoport, halogén-alkil-csoport, helyettesített alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport, heteroaril-csoport, alkenilcsoport, $-OR_1$,



$-SR_1$ és $-(CH_2)_nCOR_1$ általános képletű csoport, amelyben

R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

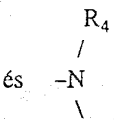
R_2 halogénatom, így klór-, fluor- vagy brómatom, előnyösen klóratom, 1–3 szénatomos alkoxicsoport, így propoxi-, etoxi- vagy metoxicsoport, előnyösen metoxicsoport, és 1–3 szénatomos halogén-alkoxi-csoport;

R_3 hidrogénatom vagy metilcsoport;

X oxigén- vagy kénatom és

Y oxigén- vagy kénatom; vagy

Z jelentése $-SR_9$ általános képletű csoport, amelyben R_9 jelentése halogén-alkil-csoport, előnyösen 1–3 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1–8 szénatomos alkilcsoport, arilcsoport, helyettesített arilcsoport vagy aril-alkil-csoport, amelyben az előnyös arilcsoport a fenilcsoport, az alkilrész pedig 1–3 szénatomos alkilcsoport, és az előnyös helyettesítők a Cl-, Br- és F-atom, a nitrocsoport, alkanoilcsoport, előnyösen valamely 1–4 szénatomos alkanoilcsoport, valamely



általános képletű csoport,

amelyben R_4 és R_5 jelentése alkilcsoport, alkanoilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, benzilcsoport, piridilcsoport vagy helyettesített piridilcsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben Z jelentése $-SR_9$ általános képletű csoport, akkor Y jelentése oxigénatom.

Ugyancsak hatásos fungicid hatóanyagok az (I) általános képletű vegyületek elfogadható szerves és szervetlen sói is, amelyek szintén alkalmasak preventív és kuratív hatóanyagokként a gombakártevők irtásánál.

Az itt használt „fungicid" megjelölés olyan vegyületre vonatkozik, amely gátolja a gombafejlődést. A leírásban szereplő „szabályozás(kontroll)" megjelölés a gombafejlődés megelőzésére, gátlására és a gombák irtására egyaránt vonatkozik. A „kuratív" megjelölés valamely fungicid hatóanyagnak a fertőzés utáni alkalmazására vonatkozik, amely lehetővé teszi a gombafertőzés gátlását és akadályozza a gomba káros hatásának kifejlődését a haszonnövényeken.

Azokat az (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket, amelyekben Z jelentése valamely



általános képletű csoport, általában többlépéses reakcióban állítják elő, pl. a találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű köztiterméken keresztül.

Így a (II) általános képletű vegyületek előállítására az első lépésben egy (III) általános képletű 2-R_2-5-amino-piridint reagáltatunk egy (IV) általános képletű ciklopropán-karbonsav-kloriddal poláros oldószerben, így diklór-metánban, alkalmas reaktorban, így üvegből készült reakcióedényben. A reakcióedényben kívánatos valamilyen savmegkötő szert, így piridint használni. A reakció általában szobahőmérsékleten megy végbe, de lejátszódik –30 °C-tól 80 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban. A reakció szokásosan 13 óra alatt válik teljessé. A keletkező karboxamid terméket hagyományos módon különítjük el, így valamely alkalikus oldattal, így NaOH-oldattal, és vízzel mossuk, hagyományos szárító anyag, így magnézium-szulfát felett szárítjuk, acetonnal mossuk és hexánból kikristályosítjuk.

A továbbiakban az N-(2-R_2-5-piridil)-(R_3-mal helyettesített)-ciklopropán-karboxamidot egy trialkil-szilil-halogeniddel, amelyben az alkilrész 1–6 szénatomos alkilcsoport, reagáltatjuk, sagmegkötő szer, így trietil-amin jelenlétében, így az amidot szililezzük.

A keletkező szilil-amidok, a találmány szerinti új vegyületek a (II) általános képletnek felel meg.

Ebben a képletben R_2, R_3 és X jelentése az előzőekben megadott, míg R_6, R_7 és R_8 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoport, különösen pedig metilcsoport.

Ezt a szilil-amidot lehet ezután felhasználni az említett fungicid szerek (I) általános képletű hatóanyagainak előállítására. A találmány szerinti eljárással bármely megfelelően helyettesített 2-R_2-5-piridil-karboxamidot szililezhetünk.

A találmányt a következőkben közelebbről kiviteli példákon is bemutatjuk.

1. példa

N-(2-metoxi-5-piridil)-ciklopropán-karboxamid előállítása

12,4 g (0,10 mól) 5-amino-2-metoxi-piridint és 10 ml piridint összekeverünk 200 ml diklór-metánnal egy reakcióedényben. Az elegyhez ezután hozzáadunk 9,1 g (0,10 mól) ciklopropán-karbonsav-kloridot 2 perc alatt. A reakció exoterm és a hőmérséklet 34 °C-ra emelkedik. A reakcióelegyet egy óra hosszat szobahőmérsékleten állni hagyjuk és utána 200 ml 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 100 ml vízzel mossuk. A keletkező szerves fázist elkülönítjük és magnézium-szulfát felett szárítjuk. A kristályosodó elegyet szűrjük, a kiszűrt anyagot 300 ml acetonnal mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk és a szilárd frakciókat egyesítjük, hexánnal triturájuk és szárítjuk. 16,7 g anyaghoz jutunk, amelyet IR és NMR spektroszkópiával azonosítunk.

Op.: 130–131 °C.

2. példa

N-(2-metoxi-5-piridil)-N-trimetil-szilil-ciklopropán-karboxamid

Egy 500 ml-es lombikban 19,2 g (0,1 mól) 1. példa szerint előállított vegyületet összekeverünk 200 ml benzollal nitrogéngáz légkörben és utána gyorsan lehűtjük 5 °C-ra. Ezt követően 13 g (0,12 mól) klór-trimetil-szilánt 5 °C-on adagoló tölcsérben összekeverünk 12,3 g (0,12 mól) trietil-aminnal 25 ml benzolban és gyorsan lehűtjük 5 °C-ra. Az adagoló tölcsérben lévő elegyet lassú ütemben hozzáadjuk az elegyhez 500 ml-es lombikban 0,5 óra alatt és a reakcióelegyet 5–10 °C-on tartjuk további 0,5 óra hosszat. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni, 2 óra hosszat keverjük és szűrjük. A szűrőpogácsát kétszer mossuk 100-100 ml benzollal és rotációs bepárlón szárítjuk. A terméket 118,0–120,0 °C/1,66 kPa-n desztilláljuk. Ily módon átlátszó viszkózus anyagot kapunk, amely állás közben megszilárdul. A kapott anyagot N-(2-metoxi-5-piridil)-N-trimetil-szilil-ciklopropán-karboxamidként azonosítjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított további (II) általános képletű vegyületeket – fizikai állandók meghatározása nélkül – a belőlük előállított (I) általános képletű hatóanyagokon keresztül indirekt úton azonosítottuk.

A fungicid készítmények hatóanyagaiként szolgáló (I) általános képletű vegyületek jellemző képviselőit az I. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

(I) általános képletnek megfelelő vegyületek

R	R_1	R_2	R_3	X	Y	Fizikai tulajdonságok n_D^{30} vagy op. °C
(a) csoport	–	$-OCH_3$	–H	O	O	107,0–114,0
–H	–	$-OCH_3$	–H	O	O	1,5630
$-COR_1$	$-C_2H_5$	$-OCH_3$	–H	O	O	69,0–71,0
$-CH_2COR_1$	$-C_2H_5$	$-OCH_3$	–H	O	O	95,0–98,0
$-(CH_2)_2COR_1$	$-C_2H_5$	$-OCH_3$	–H	O	O	félszilárd
$-SCH_3$	–	$-OCH_3$	–H	O	O	137,0–138,0
$-OCH_3$	–	$-OCH_3$	–H	O	O	120,0–122,0
$-CH_3$	–	$-OCH_3$	–H	O	O	
(b) csoport	–	$-OCH_3$	–H	O	O	
(c) csoport	–	$-OCH_3$	–H	O	O	95,0–100,0
(c) csoport hidroklorid	–	$-OCH_3$	–H	O	O	125 (bomlik)
(a) csoport	–	–Cl	–H	O	O	100,0–105,0

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás (II) általános képletű vegyületek előállítására, e képletben

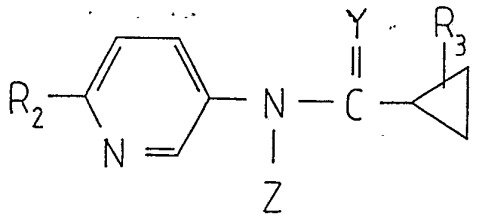
R_2 halogénatom, vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,

R_3 hidrogénatom,

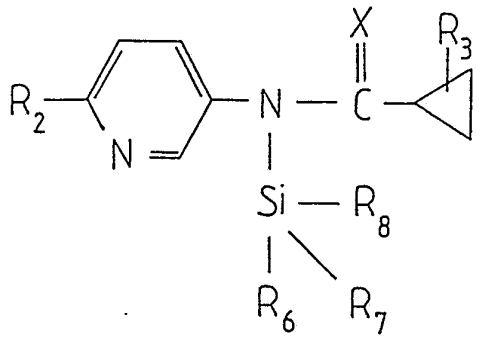
X oxigénatom és

R_6, R_7 és R_8 egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkilcsoport,

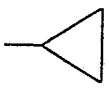
azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű amino-piridint kondenzáltatunk egy (IV) általános képletű ciklopropánkarbonsav-halogeniddel – e képletekben R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott és Hlg jelentése halogénatom –, majd a kapott ciklopropán-karboxamidot egy $(R_6)(R_7)(R_8)$-Si-Hlg általános képletű alkil-szilil-halogeniddel – ahol R_6, R_7 és R_8 jelentése a tárgyi kör szerinti és Hlg jelentése halogénatom – reagáltatjuk.



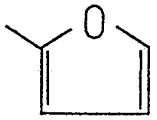
(I)



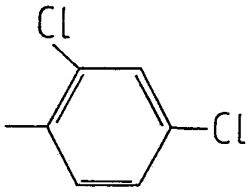
(II)



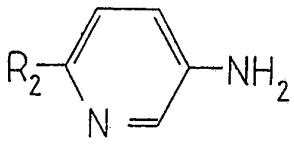
(a)



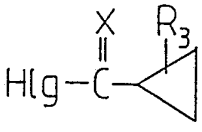
(b)



(c)



(III)



(IV)