



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 258 165- A1

4(51) A 01 N 43/60 A 01 N 43/52
A 01 N 43/40 A 01 N 43/74
A 01 N 43/56
A 01 N 43/78
A 01 N 43/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 01 N / 300 461 6

(22) 05.03.87

(44) 13.07.88

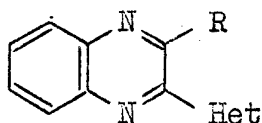
(71) VEB Fahlberg-List, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt-Salbke 60–63, Magdeburg 3013, DD
(72) Kramer, Claus-Rüdiger, Prof. Dr. sc. nat.; Stache, Joachim; Sarodnick, Gerhard, Dr. sc. nat.; Kranz, Lisa,
Dipl.-Chem.; Kühne, Sabine, Dipl.-Chem., DD

(54) Algizide und herbizide Mittel, die 2-Hetaryl-chinoxaline enthalten

(57) Die Erfindung betrifft algizide und herbizide Mittel mit breitem Wirkungsspektrum. Als Wirkstoff enthalten sie 2-Hetaryl-chinoxaline, wobei Hetaryl = (un)substituiertes Pyridyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thienyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl bedeutet.

Erfindungsanspruch:

Algizide und herbizide Mittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Wirkstoff 2-Hetaryl-chinoxaline der allgemeinen Formel



enthalten, in der R = H oder CH₃ bedeutet und Het einen unsubstituierten oder einen durch einen oder mehrere Alkyl- und/oder Arylreste substituierten Rest eines Heteroaromaten darstellt, wobei der heteroaromatische Rest seinerseits Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thiazol-5-yl, Benzo[b]fur-2-yl, Benzo[b]thien-2-yl, Benzoxazol-2-yl oder Benzimidazol-2-yl sein kann.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Mittel zur Bekämpfung von Algen und unerwünschtem Pflanzenwuchs

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß auf hetarylsubstituierte Chinoxaline als biologisch aktive Stoffe in der Literatur schon hingewiesen wurde. So konnte bei Thienylchinoxaliniumsalzen eine digitalisähnliche Wirkung beobachtet werden (Helv. chim. Acta **35** [1952] 2301). Antimikrobielle Wirkung besitzen Furyl-, Thienyl- bzw. Pyridyl-chinoxalin-1,4-dioxide (Swiss Appl. 2729/70 vom 25. 2. 70). Einige substituierte Furylchinoxaline wirken antibakteriell (Chim. farm. Z. **2** [1986] 14; Gidroliz. Proizvod. **1978**, 17). Furyl- und Thienylchinoxaline wurden als Herbizide, die in Reiskulturen anwendbar sind, geschützt (Japan Kokai 77 156927 vom 21. 6. 76; C. A. **88** [1978] P 165490 q).

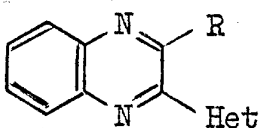
Über biologische, insbesondere herbizide Wirksamkeiten von weiteren Chinoxalinen mit heteroaromatischen Substituenten ist bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue algizide und herbizide Mittel zu entwickeln, die ein breites Wirkungsspektrum gegen Algen und Unkräuter aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die algiziden und herbiziden Mittel neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen als Wirkstoff 2-Hetaryl-chinoxaline der allgemeinen Formel (I)



(I)

enthalten, in der R = H oder CH₃ bedeutet und Het einen unsubstituierten oder einen durch einen oder mehrere Alkyl- und/oder Arylreste substituierten Rest eines Heteroaromaten darstellt, wobei der heteroaromatische Rest seinerseits Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazol-3-yl, Thiazol-4-yl, Thiazol-5-yl, Benzo[b]fur-2-yl, Benzo[b]thien-2-yl, Benzoxazol-2-yl oder Benzimidazol-2-yl sein kann.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe erfolgt in an sich bekannter Weise (Gazz. chim. ital. **89** [1959] 1598; Bull. Soc. chim. France **1961**, 933; Z. Chem. **22** [1982] 300; Pharmazie **38** [1983] 829; **40** [1985] 384), insbesondere durch Oxidation, Bromierung oder Isonitrosierung von Acylheteroaromaten in der Seitenkette und Cyclisierung der Reaktionsprodukte mit o-Phenylendiamin, wie durch Beispiel 1 erläutert wird.

Einige der auf diesem Wege erhaltenen 2-Hetaryl-chinoxaline (Formel I) sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe kommen als Algizide in 10⁻⁴ bis 10⁻⁶ molaren Aufwandmengen zum Einsatz. Die Anwendung als herbizide Mittel erfolgt zweckmäßigerweise in den für Herbizide üblichen Zubereitungs- bzw. Anwendungsformen wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, die unter Zusatz von flüssigen und/oder festen Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln, zumeist unter Beigabe oberflächenaktiver Stoffe bereitet, zur Anwendung mit Wasser verdünnt werden können. Die Aufwandmengen betragen zweckmäßigerweise 1–10 kg Aktivsubstanz je Hektar. Die Anwendungsformen richten sich nach dem Verwendungszweck. Sie haben in jedem Fall eine feine Verteilung bzw. Auflösung der wirksamen Substanzen zu gewährleisten. Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Misch- und Mahlverfahren.

Tabelle 1: Beispiele der erfindungsgemäßen Substanzen (Formel I)

Nr.	R	Het	Bruttoformel	Molmasse (g · mol ⁻¹)	F. (°C)
1	H	Pyrid-2-yl	C ₁₃ H ₉ N ₃	207,2	116–118
2	H	Pyrid-3-yl	C ₁₃ H ₉ N ₃	207,2	113,5–114,5
3	H	Pyrid-4-yl	C ₁₃ H ₉ N ₃	207,2	119–120
4	H	Pyrazol-3-yl	C ₁₁ H ₈ N ₄	197,2	183–184
5	H	2-Methyl-thiazol-4-yl	C ₁₂ H ₉ N ₃ S	227,3	118,5–120
6	H	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ S	241,3	97
7	H	2-Phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ S	303,4	179–181
8	H	Benzo[b]fur-2-yl	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O	246,3	174–175
9	H	3-Methyl-benzo[b]-thien-2-yl	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ S	276,4	118–119
10	CH ₃	Benzo[b]fur-2-yl	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O	260,3	142–143,5
11	CH ₃	Benzoaxazol-2-yl	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O	261,3	181–182
12	CH ₃	Benzimidazol-2-yl	C ₁₆ H ₁₂ N ₄	260,3	191–192

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synthese von 2-Methyl-3-(3-methyl-benzo[b]thien-2-yl)chinoxalin

Zur Lösung von 11,1 Tl. Selendioxid von 75 Tl. Dioxan und 3 Tl. Wasser fügt man die Lösung von 19 Tl. 2-Acetyl-3-methyl-benzo[b]thiophen (Z. Chem. **10** [1970] 462) in 50 Tl. Dioxan hinzu und kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird zur Abtrennung des ausgeschiedenen Selens heiß filtriert, mit der Lösung von 10,8 Tl. o-Phenylendiamin in 30 Tl. Dioxan versetzt und noch eine Stunde zum Sieden erhitzt. Man engt die Lösung im Vakuum ein, läßt abkühlen, saugt das auskristallisierte Produkt ab und kristallisiert aus Propanol, Aceton, Essigester oder Cyclohexan um. Ausbeute 73% der Theorie, Schmelztemperatur 118–119°C.

Beispiel 2

Prüfung der algiziden Wirksamkeit

Die Prüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Bestimmung von Wirkquantitäten in standardisierten Chlorella-Tests und durch Vergleich dieser Wirkquantitäten mit entsprechenden Daten von als Herbizide bekannten Chinoxalinderivaten wie 2-Phenyl-, 2-Fur-2-yl- und 2-Thien-2-yl-chinoxalin (C. A. **87** [1977] P 195546j; **88** [1978] P 165490q; **91** [1979] P 193335y).

Das Prinzip der gewählten autotrophen bzw. heterotrophen Wachstumstests, welches über die Beeinflussung komplexer Wachstums- und Entwicklungsparameter der einzelligen Grünalge Chlorella vulgaris var. vulgaris, Stamm BÖHM und BURNS 1972/1 als Testmodell eine effektive Charakterisierung algizid und phytotoxisch wirksamer Verbindungen ermöglicht, besteht in der 6⁽¹⁵⁾-stündigen parallelen Konfrontation synchroner Chlorella-Suspensionen konstanter Zelldichte (etwa 7,5 · 10⁶ Autosporen/ml) mit Konzentrationsreihen des jeweiligen Wirkstoffs unter artspezifisch optimierten Wachstumsbedingungen (37,5°C, 10l Luft mit 2 Vol.-% CO₂/h, 20000 lx/Lichtaufwand) für die autotrophe Testvariante und (37,5°C, 10l Luft mit 2 Vol.-% CO₂/h und 0,1% Glucose als organische Kohlenstoffquelle) für die heterotrophe Testvariante.

Die resultierende biologische Wirkung W, dargestellt als prozentuale Wachstumshemmung, ist über Extinktionsmessungen bei 680 nm bzw. 750 nm oder pH-Messungen gemäß der Gleichung

$$W = 100 \frac{E_K - E_W}{E_K - E_0} = 100 \frac{pH_K - pH_W}{pH_K - pH_0}$$

zu berechnen, wobei E₀ (pH) die standardisierte Anfangsextinktion (Anfangs-pH-Wert), E_W (pH_W) und E_K (pH_K) die Extinktionen bzw. pH-Werte wirkstoffbehandelter bzw. parallel belichteter Kontrollsuspensionen nach 6⁽¹⁵⁾ Stunden Testdauer darstellen. Aus der Dosisabhängigkeit der relativen prozentualen Wachstumshemmungen können die als Aktivitätsparameter definierten negativen dekadischen Logarithmen der Effekorkonzentrationen, welche eine 50%ige Hemmung des autotrophen bzw. heterotrophen Algenwachstums bewirken (pc₅₀) und über Extinktionsmessungen bei 680 nm bzw. 750 nm oder über pH-Messungen der Algensuspensionen zugänglich sind, durch grafische Interpolation bestimmt werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß im Vergleich zum 2-Phenyl-chinoxalin (15), dessen herbizide Wirkung bekannt ist, die 2-Hetaryl-chinoxaline 6, 8–11, 13, 14 bei der Prüfung auf algizide Aktivität im autotrophen Chlorella-Test gleiche oder größere Wirkungen zeigen. Weiterhin zeigt sich, daß Chinoxaline, die in 2-Position als heteroaromatischen Substituenten einen Benzo[b]fur-2-yl- oder Benzo[b]thien-2-yl-Rest besitzen, über besonders hohe Wirksamkeit verfügen; so zeigen beispielsweise die Verbindungen 8 und 9 gegenüber dem als Herbizid genutzten 4,6-Dinitro-o-cresol (16) eine ca. zehnfach höhere Wirkung im benutzten Chlorella-Test.

Ein Vergleich der Wirkquantitäten pc₅₀, die über Extinktionsmessungen bei 680 nm und 750 nm sowie über pH-Wert-Messungen

Tabelle 2: Wirkparameter $pc_{50}^{1)}$ für die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bis 12 und von Vergleichseffektoren 13 bis 16 in standardisierten Chlorella-Tests

Nr.	R	Het	$pc_{50}^{2)}$	$pc_{50}^{3)}$
1	H	Pyrid-2-yl	4,08	—
2	H	Pyrid-3-yl	3,86	—
3	H	Pyrid-4-yl	4,15	—
4	H	Pyrazol-3-yl	3,91	—
5	H	2-Methyl-thiazol-4-yl	4,29	—
6	H	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	4,91	—
7	H	2-Phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl	4,82	—
8	H	Benzo[b]fur-2-yl	6,09	5,64
9	H	3-Methyl-benzo[b]thien-2-yl	6,31	5,43
10	CH ₃	Benzo[b]fur-2-yl	5,72	5,41
11	CH ₃	Benzoxazol-2-yl	4,93	—
12	CH ₃	Benzimidazol-2-yl	4,56	—
13	H	Fur-2-yl ⁴⁾	6,01	4,83
14	H	Thien-2-yl ⁴⁾	5,30	—
15	H	Phenyl ⁴⁾	4,95	—
16	DNOC	(4,6-Dinitro-o-cresol) ⁴⁾	5,11	4,91

1) $pc_{50} = -\lg(ED_{50})$; $[ED_{50}] = \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$

2) Wirkparameter für die autotrophe Wachstumshemmung, ermittelt aus Extinktionsmessungen bei 680 nm

3) Wirkparameter für die Hemmung des heterotrophen Wachstums, ermittelt aus Extinktionsmessungen bei 680 nm

4) herbizide Wirksamkeit bekannt

für die autotrophe Testvariante in einem Arbeitsgang bestimmt wurden, ergab zur Wirksamkeit, daß dosisabhängig die optischen Eigenschaften bei 680 nm stärker tangiert werden als das Zellwachstum bei 750 nm. Gleichzeitig wird der Nitrationsumsatz stärker beeinflusst als das Zellwachstum bei 750 nm. Diese Wirkeffekte, die im Vergleich zum 2-Phenyl-chinoxalin bei den erfindungsgemäßen Verbindungen bedeutend stärker auftreten, weisen im Vergleich zu anderen kommerziellen Wirkstoffen auf eine vorrangige Tangierung des Nitrationsumsatzes, was selektive Anwendungsgebiete der Wirkstoffe erschließt.

Beispiel 3:

Prüfung der herbiziden Wirksamkeit

In Gefäßversuchen wurde unter Verwendung eines Bodens mittlerer Sorptionskapazität bei einer Wasserkapazität von 60% die herbizide Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei Vor- und Nachaufaufanwendungen getestet. Die Applikation der Verbindungen erfolgte als 20%ige Spritzpulverformulierung in 1000 l Wasser je ha mittels Injektorspritze unmittelbar nach der Aussaat der Unkräuter (VA) sowie auf 14 Tage wachsende Bestände (NA). Zur Bonitur der herbiziden Potenz fand folgender Schlüssel Verwendung:

Boniturnote	Schadstärke	Unkrautbesatz in %
1	vernichtet	0
2	↓	5
3		15
4		30
5		50
6		70
7		85
8		95
9	ungeschädigt	100

Stellvertretend für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Versuchsergebnisse in Tabelle 3 unter Verwendung der angegebenen Boniturskala dargestellt.

Tabelle 3: Herbizide Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen beim Einsatz von 10 kg Aktivsubstanz je ha

Nr. der Verbindungen gemäß Tab. 1		Testpflanzen ¹⁾						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
1	VA:	7	4	2	4	4	5	6
	NA:	1	1	1	1	1	2	3
2	VA:	9	9	9	7	9	9	9
	NA:	1	1	1	1	1	3	2
3	VA:	9	9	9	9	9	9	9
	NA:	1	1	1	1	1	6	7
6	VA:	7	7	5	6	8	8	8
	NA:	6	1	1	1	1	5	9
11	VA:	3	3	5	4	3	6	8
	NA:	3	2	1	1	1	4	3

- 1) Testpflanzen: I = *Medicago sativa*
II = *Lactuca sativa*
III = *Lycopersicum escul.*
IV = *Beta vulgaris*
V = *Sinapis alba*
VI = *Lolium multiflorum*
VII = *Avena sativa*
-