

Vifama

P.I.Nº. 91 922

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

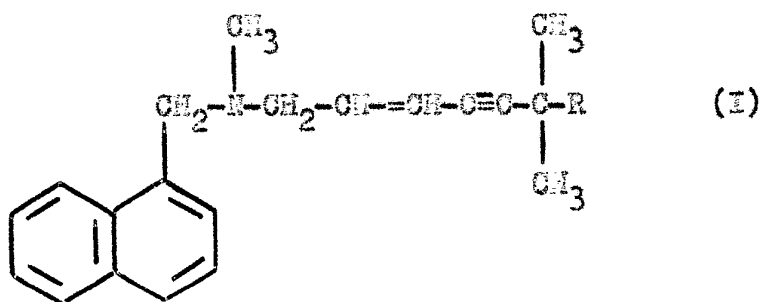
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS CONTENDO AMINAS FUNGICIDAS, E DE ALGUMAS AMINAS FUNGICIDAS"

que apresenta

SANDOZ, S.A., suíça, industrial, com sede em Basileia, SUÍÇA,

Resumo

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de composições fungicidas contendo naftilmetilaminas terciárias de fórmula (I)



na qual R tem as significações mencionadas nas reivindicações sob a forma de base livre ou de sal de adição de ácido aceitável na agricultura, que sejam adequadas para emprego como agentes de tratamento de sementes e para aplicação nos solos.

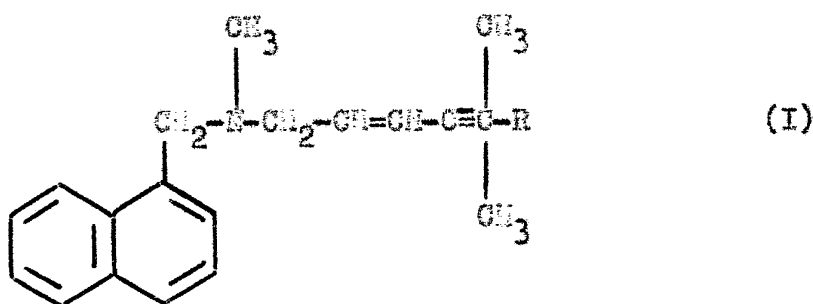
Refere-se também ao processo para a preparação do composto de

Wifama²

fórmula (I) por reacção de N-alkilação duma N-metil-1-naftilmetilamina apropriada.

A presente invenção refere-se à utilização de naftilmetilaminas contra doenças que ocorrem no solo e nas sementes.

Verificou-se que os compostos da fórmula I



na qual R significa CH_3 , C_2H_5 ou $n\text{-C}_3\text{H}_7$, sob a forma de uma base livre ou de um sal de adição de ácido agricolamente aceitável, são aceitáveis para serem usados como agentes de revestimento de sementes e para aplicação no solo.

Os compostos da fórmula I, na qual R é CH_3 e C_2H_5 , são revelados como exemplos com os números 15 e 49, respectivamente na patente EPA 00245587.

O referido texto revela de um modo genérico, mas não especí-

MyAnna

fico, o composto da fórmula I na qual R é $n-C_3H_7$. Ele revela também processos para a produção dos compostos da fórmula I, das composições farmacêuticas que os contêm e do seu uso como produtos farmacêuticos. Os compostos da fórmula I, na qual R é SH_3 , são conhecidos como produtos farmacêuticos sob o nome usual de terbinafina.

P. Leroux e outros descrevem em C. R. Acad. Sc. Paris, Volume 301, série III (17) 785-788 (1985) a actividade fungicida da naftifina e da terbinafina, em ensaios "in-vitro", contra os *Pseudocercospora herpotrichoides*, o agente causador da doença ocelo nos cereais.

O tratamento por pulverização das plantas com os compostos pertencentes à classe geral dos compostos de fórmula I, no entanto, não proporcionou o desejado controlo dos fungos, e, em geral, o nível do controlo dos ensaios em campo é substancialmente inferior ao que seria de esperar com base nos resultados das experiências em estufa. Além disso, o nível da actividade fungicida observado nos ensaios em estufa com os compostos de fórmula I contra os fungos aeróbicos não é suficiente para despertar o interesse do mercado.

Constatou-se agora que os compostos de fórmula I, sob forma livre ou de sal de adição de ácido agricolamente aceitável são surpreendentemente eficazes como agentes de controlo contra doenças nas sementes e no solo, quando são empregados sob a forma de aplicação sólida, em especial quando são utilizados como ingrediente activo num revestimento de sementes ou sob a forma de um granulado.

As formas de aplicação sólidas que compreendem os compostos de fórmula I sob forma livre ou de um sal de adição de ácido agricolamente aceitável, são especialmente apropriados para uso contra as doenças manifestadas nas sementes e causadas

Wifam⁴

por fungos, mais especificamente contra os *Ustilago* spp, *Billetia* spp, *Fusarium* spp. (incluindo os *Gerlachia* spp), *Gyrenophora* spp (incluindo os *Helminthosporium*, *Cochliobolus*, *Brechslera*) e contra os *Septoria* spp (estas últimas doenças também podem ocorrer no solo) e contra os fungos de solo *Pseudocercospora herpotrichoides*, conforme já foi verificado nos ensaios.

A eficácia contra as doenças que se manifestam nas sementes pode ser ilustrada pelo ensaio sobre zona de inibição: sementes isoladas tratadas com uma formulação de revestimento das sementes que inclui o composto a ser ensaiado, por exemplo com a formulação de revestimento de sementes de acordo com o exemplo 2 (descrito a seguir) são colocadas sobre agar que contém o fungo de sementes. A substância de ensaio, a qual se difunde desde a semente tratada para o meio de agar, irá produzir uma zona de inibição em volta da semente, cuja dimensão está em relação directa com a actividade fungicida da substância de ensaio. O tamanho da zona de inibição é avaliado uma semana após as sementes terem sido colocadas sobre o agar. A actividade é expressa como concentração (em gramas por cada 100 kg de semente), resultando em 90 %, ou mais, de inibição do crescimento dos micélios dos fungos.

Os resultados dos ensaios estão resumidos nas seguintes tabelas.

Tabela I: sementes de cevada tratadas com um composto de revestimento de sementes que contém um composto da fórmula I

Winfama⁵

Concentração (g/100 kg de sementes, dando mais de 90 % de controlo			
Doença	Pyrenophora	Pyrenophora	Cochliobolus **
Subst. de ensaio	teres	graminea	sativus
R			
CH ₃ (*)	nt	<5	nt
C ₂ H ₅	4	4	4
nC ₃ H ₅	4	2	2
Padrão A	8	8	4
(Imazalil)			

* sob a forma de sal de adição do ácido clorídrico.

** também conhecido sob os nomes de Helminthosporium sativus, Helminthosporium teres, Pyrenophora teres e Drechslera teres.

nt = não ensaiado.

Tabela II: Sementes de trigo tratadas com um composto de revestimento de sementes que contém um composto da fórmula I:

6
Wifama

Concentração (g/100 kg de semente) que proporciona mais de 90 % de controle.			
Doença subst. de ensaio R	Gerlachia nivalis	Fusarium culmorum	Septoria norum
CH ₃ (*)	<5	nt	nt
C ₂ H ₅	4	>8	2
nC ₃ H ₇	2	8	2
Padrões			
(Imazalil)	nt	nt	8
(Guazatine)	8	4	nt

* sob a forma de sal de adição de ácido clorídrico.

nt = não ensaiado.

A formulação para revestimento de sementes é aplicada, de maneira já conhecida, nas sementes, empregando-se o composto da fórmula I e um diluente numa forma apropriada como formulação de revestimento de sementes, por exemplo, como uma suspensão aquosa, ou na forma de um pó seco que tenha uma boa aderência às sementes. Essas formulações para revestimento de sementes já são conhecidas na técnica. Exemplos típicos (nos quais as partes referem-se a partes em peso) estão apresentados a seguir.

Exemplo 1 sobre formulação de revestimento de sementes

25 partes de um composto da fórmula I, sob forma livre ou de

7
Wifama

sal de adição de ácido;

15 partes de dialquil-fenoxi-poli(etilenoxi)-etanol;

15 partes de sílica fina;

44 partes de caulino fino;

0,5 partes de Rhodamin B, como corante, e

0,5 partes de goma de xantano,

são misturadas e moídas num moinho de contraplex, a cerca de 10 000 rpm, até um tamanho de partículas inferior a 20 microns. A formação resultante é aplicada às sementes como uma suspensão aquosa num aparelho apropriado para essa finalidade.

Nos casos em que o composto de fórmula I é um líquido, ele é primeiramente absorvido nos agentes veiculares, se se desejar com a ajuda de uma pequena quantidade de um dissolvente volátil, por exemplo diclorometano. O pó resultante é secado primeiramente se tiver sido empregado um dissolvente, depois são adicionados os outros ingredientes e efectua-se a parte restante do processamento.

Exemplo 2 sobre formulação de revestimento de sementes

45 partes de um composto de fórmula I, sob forma livre ou de sal de adição de ácido são misturadas com 1,5 partes de éter diamil-fenol-decaglicólico - aduto de óxido de etileno, 2 partes de óleo de fuso, 51 partes de talco fino e 0,5 partes de corante Rhodamin B. A mistura é moída num moinho de contraplex, a 10 000 rpm, até se obter um tamanho de partículas inferior a 20 microns. O pó seco resultante tem uma boa capacidade de aderência e pode ser aplicado nas sementes, por exemplo, misturando-se durante 2 a 5 minutos, num recipiente que roda lentamente.

6
Wifama

Os resultados do ensaio acima indicam um amplo espectro de actividade contra as doenças fúngicas das sementes, em especial contra as doenças nos cereais, incluindo, entre outros o trigo e a cevada. O nível útil de actividade é confirmado por ensaios em vasos, em ambientes internos e externos.

Ensaio em vaso, em ambiente interior

Sementes de cevada naturalmente infestadas com os *Pyrenophora graminea* são tratadas com uma formulação de revestimento de sementes de acordo com o exemplo 1, e sementeadas em vasos cheios com um substrato equivalente a uma marga arenosa, numa estufa a 16°C, com luz diurna durante 14 a 17 horas. A determinação do controlo dos fungos implica uma avaliação visual, feita 60 dias após os citados revestimentos e sementeadura. Verificou-se uma actividade fungicida (Tabela III).

Ensaio em vaso, em ambiente exterior

Ensaio análogo foram realizados em ambiente exterior, nas condições meteorológicas naturais, estando a cevada infestada com os *Pyrenophora graminea* e os *Ustilago nuda*. Constatou-se uma actividade fungicida (Tabela III).

*Wifama*⁹

Tabela III - Ensaios em vasos

Composto da fórmula I R	dosagem g.a.i./100 kg semente	Controlo		
		interior		exterior
		P. gram.	P. gram.	U. nuda
C_2H_5	15	75-80	60-95	100
NC_3H_7	8	80-90	80	100

Porante os resultados do ensaio, os compostos de fórmula I e os seus sais de adição de ácido agricolamente aceitáveis são indicados para utilização como agentes de revestimento de sementes e para aplicação no solo. Em geral, obtém-se um controlo satisfatório quando se emprega entre 10 e 30 gramas de um composto de fórmula I, ou respectivo sal de adição de ácido, por cada 100 kg de sementes. Constatou-se, além disso, que os rebentos das sementes assim tratadas mostram uma susceptibilidade reduzida às doenças existentes em sementes, em especial contra os *Pseudocercospora herpotrichoides*. Desta forma, os cereais cujas sementes são revestidas com uma formulação de revestimento de sementes que compreende um composto de fórmula I sob a forma livre ou forma de sal de adição de ácido agricolamente aceitável podem não necessitar dos primeiros tratamentos de pós-emergência que são geralmente necessários para impedirem ou combaterem as doenças dos cereais manifestadas nas sementes. Essa actividade favorável é particularmente observada contra as doenças nos caules das plantas, mais especificamente contra os *Pseudocercospora herpotrichoides*.

10
Wifama

Os compostos de fórmula I, sob a forma de base livre ou de sal de adição de ácido agricolamente aceitável são surpreendentemente efectivos contra as doenças existentes no solo, em especial contra as doenças dos cereais no solo, mais especificamente contra as doenças nos caules dos cereais, mais particularmente contra os *Pseudocercospora herpotrichoides*, quando são aplicados ao solo do local da colheita sob a forma de uma composição sólida. Em geral constata-se resultados satisfatórios entre 100 e 1000 gramas de ingrediente activo, mais preferivelmente entre 200 e 500 g de ingrediente activo por hectare da região da colheita.

Formas de composições sólidas, adequadas para uso no processo segundo a invenção contra as doenças existentes no solo, contêm qualquer formulação sólida apropriada para aplicação sob forma diluída, como por exemplo pós finos e grânulos. Eles são obtidos de forma convencional, por exemplo através da mistura de um composto de fórmula I na forma de base livre ou de um sal de adição de ácido agricolamente aceitável, com um agente veicular sólido agricolamente aceitável e, opcionalmente, excipientes adicionais, por exemplo um agente de ligação. Exemplos de agentes veiculares apropriados compreendem talco, caulino, areia de quartzo e terra de diatomáceas.

As formulações sólidas da invenção compreendem convenientemente desde 0,5 % até 20 % em peso de um composto de fórmula I, na forma de base livre ou sal de adição de ácido agricolamente aceitável e 80 % a 99,5 % de uma substância veicular agricolamente aceitável e compostos adjuvantes.

Outros ingredientes activos, por exemplo fungicidas com actividade fungicida semelhante ou complementar, ou outros materiais que tenham uma actuação benéfica, tais como os insecticidas, podem estar presentes na formulação.

Um exemplo de uma formulação sólida adequada para emprego con-

11
Wifama

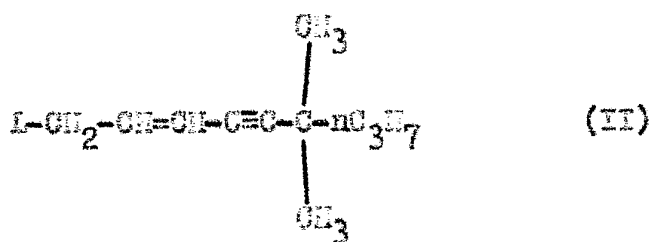
tra os fungos existentes no solo é o seguinte:

Grânulos

0,5 partes em peso de um composto de ligação (um agente tensoactivo não iónico) são pulverizadas sobre 94,5 partes em peso de areia de quartzo num misturador rotativo, sendo muito bem misturadas. Cinco partes em peso de um composto de fórmula I são depois adicionadas e bem misturadas, continuamente, a fim de se obter uma formulação granulada, com um tamanho de partículas compreendido no intervalo entre 0,3 e 0,7 milímetros.

A invenção proporciona ainda um processo para a preparação do composto da fórmula I, na qual R representa $n\text{-C}_{3H_7}$ (em seguida, o composto A) na forma de base livre ou de um sal de adição de ácido agricolamente aceitável. O composto A pode ser obtido de um modo já conhecido para as N-(2-alceno-4-inil)-N-metil-1-naftil-metilaminas.

Um processo adequado para a preparação do composto A compreende, por exemplo a N-alkilação da N-metil-1-naftil-metilamina com um composto da fórmula II



na qual L é um grupo de partida.

O processo para a produção do composto A pode ser efectuado da forma convencional para a produção das aminas terciárias mediante a condensação a partir das aminas secundárias. O pro

cesso pode ser realizado num dissolvente inerte, como um álcool inferior por exemplo etanol, opcionalmente em mistura aquosa; um dissolvente de hidrocarboneto aromático, por exemplo benzeno ou tolueno; um éter cíclico, por exemplo dioxano; ou um dissolvente de dialquilamida de ácido carbonílico, por exemplo a dimetilformamida. A temperatura reaccional está convenientemente compreendida no intervalo entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura da reacção, preferivelmente na temperatura ambiente. A reacção é adequadamente realizada na presença de um agente de ligação de ácidos, como um carbonato de metal alcalino, por exemplo carbonato de sódio. O grupo de partida I é convenientemente iodo, ou preferivelmente cloro ou bromo, ou um grupo sulfoniloxi orgânico, que tenha preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo mesiloxi, ou alquil-fenil-sulfoniloxi, que tenha preferivelmente 7 a 16 átomos de carbono, como por exemplo tosiloxi.

As formas de base livre do composto A podem ser convertidas nas formas de sal e vice-versa. Os sais de adição de ácido adequados são, por exemplo, cloridrato, fumarato de hidrogénio ou naftaleno-1,5-dissulfonato.

Os compostos de fórmula I e seus produtos intermédios podem ser obtidos sob a forma de misturas isoméricas dos diversos isómeros cis/trans, os quais podem ser separados de acordo com processos convencionais. Como alternativa, os isómeros dos compostos podem ser obtidos através da utilização do isómero apropriado do material de partida. A não ser que esteja indicado em contrário, os compostos devem ser sempre entendidos, como sendo misturas dos mencionados isómeros.

13
Wifama

ANEXO 1- 3-(6,6-dimetil-2-nonen-4-inal)-N-metil-1-naftil-
-metilamina

(Composto A)

A uma mistura de 1,28 g de 3-metil-1-naftil-metilamina, 1,2 g de K_2CO_3 e 50 ml de dimetilformamida, são adicionados, gota a gota, 1,7 g de 1-bromo-6-dimetil-2-nonen-4-ina ($R/R = 3/1$). A mistura é agitada durante a noite, depois destila-se o dissolvente em vácuo, e o resíduo é distribuído entre éter e uma solução aquosa de H_2CO_3 . A fase orgânica é seca, evaporada e cromatografada sobre sílica gel (hexanol/acetato de etilo 9 : 1), de forma que se separa o isômero (E) e, em seguida, o isômero (Z). Os dois isômeros são óleos:

IR (CCl₄):

(E): 8,2-8,4 (m, 1H); 7,7-7,96 (m, 2H); 7,36-7,64 (m, 4H); 6,16 (dt, $J = 16+6$ Hz, 1H); 5,68 (dt, $J = 16+1,5$ Hz, 1H); 3,9 (s, 2H); 3,14 (dd, $J = 6+1,6$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H); 1,3-1,52 (m, 4H); 1,19 (s, 6H); 0,92 (tr, $J = 7$ Hz, 3H).

(Z): 8,2-8,42 (m, 1H); 7,36-8,0 (m, 6H); 6,66 (dt, $J = 12+6$ Hz, 1H); 5,67 (dt, $J = 12+1,5$ Hz, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,38 (dd, $J = 6+1,5$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,35-1,56 (m, 4H); 1,23 (s, 6H); 0,94 (tr, $J = 7$ Hz, 3H).

Preparação dos produtos intermédios

a) 6,6-dimetil-1-nonen-4-in-3-ol

A uma solução de 2,95 g de 3,3-dimetil-1-hexina em 40 ml de tetrahidrofurano absoluto, são adicionados, gota a go-

ta, a -20°C , 15,7 ml de uma solução a 20 % de n-butil-lítio. A mistura é arrefecida até -75°C e depois adicionam-se, gota a gota, 1,5 g de acroleína em 20 ml de tetrahidrofurano absoluto. A mistura da reacção é aquecida até à temperatura ambiente, adiciona-se uma solução aquosa saturada de H_4Cl e a mistura é extraída várias vezes com éter dietílico.

A fase orgânica é seca e evaporada. O composto do título assim obtido é ainda reagido sem purificação prévia.

b) (E) e (Z) de 1-bromo-6,6-dimetil-2-nonen-4-ina

4 ml de HBr a 48 % e 3 g de PBr_3 são agitados a 40°C até a mistura se tornar homogénea. Nesta mistura adiciona-se, a 10°C , uma solução alcoólica de 2,45 g de 6,6-dimetil-1-nonen-4-in-3-ol e a mistura é agitada durante 1 hora e meia. A mistura da reacção é vertida sobre gelo e extraída várias vezes com hexano. A fase orgânica é lavada repetidas vezes com uma solução de NaOH aquosa, seca e evaporada. O espectro NMR indica uma mistura (E)/(Z) do composto do título de 3/1, mistura essa que é usada como tal no processo do Exemplo 1.

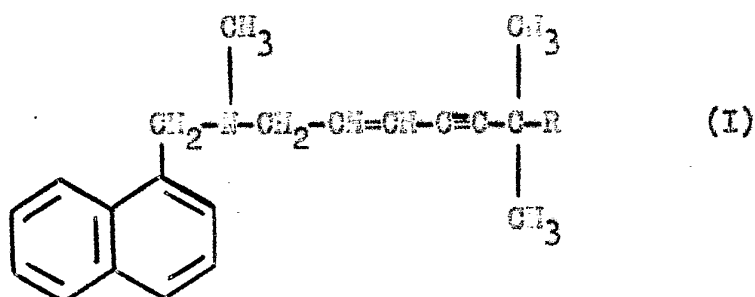
NMR (CDCl_3):

5,4-5,4 (m, 2 olef. H); 4,15 (d, $J=7,5$ Hz); e 3,93 (d, $J=7,5$ Hz)
 1 : 3 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$; 1,3-1,55 (m, 4H);
 1,25 (s) e 1,2 (s) 1 : 3, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$; 0,9 (tr, $J=7$ Hz, 3H).

Wifama

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de composição fungicidas contendo naftilmetilaminas terciárias fungicidas, especialmente apropriadas para o tratamento de seixentes, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos uma naftilmetilamina terciária de fórmula (I)



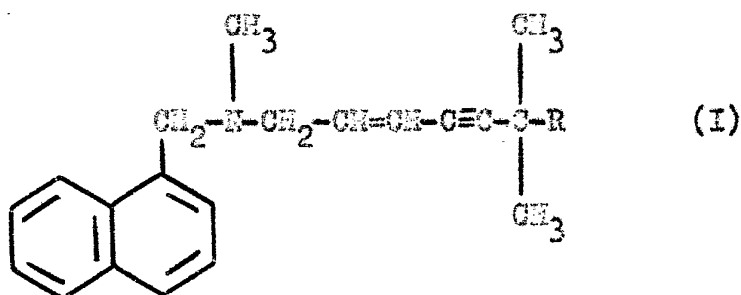
na qual

R é CH_3 , C_2H_5 ou $n\text{-C}_3\text{H}_7$ sob a forma livre ou sob a forma de sal de adição de ácido aceitável na agricultura, com um diluente aceitável em agricultura, numa quantidade fungicidamente eficaz e numa proporção preferivelmente compreendida entre cerca de 0,5 e 20 por cento em peso de um composto de fórmula I para cerca de 89,5 a 80 por cento em peso de substâncias veiculares e/ou auxiliares agricolamente aceitáveis.

2ª. - Processo para a preparação de composições fungicidas para combater doenças provocadas por fungos em plantas mediante o tratamento dos solos, caracterizado pelo facto de compreender misturar-se uma quantidade, eficaz como fungicida, de um composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, sob a forma livre ou forma de sal de adição de ácido aceitável na agricultura, com as substâncias veiculares e/ou auxi-

liares aceitáveis do ponto de vista agrícola, de preferência, nas proporções em peso de acordo com a reivindicação 1.

3º. - Processo para combater doenças provocadas por fungos em plantas mediante aplicação, a sementes ou ao solo de uma composição fungicida de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de compreender a aplicação às sementes ou ao solo a serem tratados, de uma quantidade, eficaz como fungicida, de um composto de fórmula I



na qual R é CH₃, C₂H₅ ou n-C₃H₇ sob a forma de base livre ou sob a forma de sal de adição de ácido aceitável na agricultura, de preferência, numa dosagem compreendida

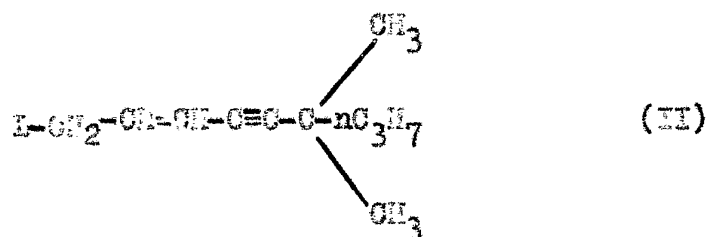
- a) entre cerca de 10 e cerca de 30 gramas de ingrediente activo por 100 kg de semente a tratar; ou
- b) entre cerca de 100 e 1000 gramas de ingrediente activo, mais preferivelmente entre cerca de 200 e 600 gramas de ingrediente activo por hectare de terreno tratado.

4º. - Processo para a obtenção de sementes revestidas com uma formulação de tratamento de sementes, de acordo com as reivindicações 1 e 3, caracterizado pelo facto de se aplicar uma

*Wifama*¹⁷

quantidade, eficaz como fungicida, de um composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, sob a forma livre ou a forma de sal de adição de ácido aceitável em agricultura, preferivelmente como indicado na reivindicação 3.

5. - Processo de preparação do composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, na qual R significa $n\text{-C}_3\text{H}_7$, sob a forma de uma base livre ou de um sal de adição de ácido, caracterizado pelo facto de compreender a N-alkilação da N-metil-1-naftil-metilamina com um composto de fórmula (II)



na qual I é um grupo de partida, e, opcionalmente, a transformação da base livre assim obtida, num seu sal de adição de ácido.

Lisboa, 6 de Outubro de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-8. E-1000 LISBOA
Telefs. 65 13 39 - 65 46 13