

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 118715

Int. Cl. A 61 1 13/00 Kl. 30i-3

Patentsøknad nr. 1881/68 Inngitt 14.V 1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 9.IX 1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 2.II 1970

Prioritet begjært fra: 8.III-68 USA,
nr. 711.507

Buckman Laboratories, Inc., (a Corporation of Tennessee),
1256 North McLean Boulevard, Memphis, Tenn. 38108, USA.

Oppfinnere: Stanley Joseph Buckman, 3943 North Lakewood Drive,
Memphis, Tenn. 38 128, John Dustin Buckman, 3052
Scotland Road, Memphis, Tenn. 38 128,
John Dominic Pera, 5187 Cole Road, Memphis, Tenn. 38117 og
Fred William Raths, 2225 Sharon Lane,
Memphis, Tenn. 38127, USA.

Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarflot.

Preparater til bekjempelse av bakterier og sopp, på basis av
organisk tiocyanat og 2-hydroksyalkylestere av organiske
tiolsulfonsyrer.

Denne oppfinnelse angår blandinger som kan brukes i forskjellige industrielle prosesser med det formål å regulere vekst og utvikling av bakterier og sopp. Mere spesielt angår den bruk av en oppløsning som inneholder et organisk tiocyanat og en 2-hydroksyalkylester av en organisk tiolsulfonsyre for å hindre vekst og utvikling av fungi og bakterier i industrielle og landbruksmessige prosesser og produkter.

Mange industriprodukter er normalt utsatt for nedbrytning ved fungi og bakterier, både under fremstillingen og i de ferdige produkter, hvis det ikke tas forholdsregler til å hindre slik nedbrytning. Tremasse, stivelse og proteinholdige produkter, dyrehuder, vegetabiliske garvevæsker og lær blir alle skadet eller

Kfr. kl. 451-9/02, 451-21/02

forringet ved vekst av fungi, bakterier og andre mikroorganismer, eller av enzymer som fremkommer ved slik vekst. Vekst av mikroorganismer i industrivannforsyninger, f.eks. i beholdere eller bassenger, sprøytedammer eller varmeutvekslere, eller i kjøletårn, kan fremkalle slik eller andre oppsamlinger av fast stoff som kan forstyrre den normale strøm av vannet eller bevirke innsnevring eller hel stopp av strømmen gjennom rør. Hvis det er tale om varmevekslere, vil slik vekst redusere hastigheten for varmeoverføringen. Våt tremasse og cellulose som inneholder mer enn ca. 30% fuktighet, utsettes for farvning, mugg, nedbrytende fungi, og den er et fruktbart substrat for bakterieangrep. Hvis dette ikke holdes under kontroll, blir resultatet tap av god fiber, råttent masse, vanskeligheter med dispergering av delvis angrepet masse, mørkere farge og utvikling av uønsket lukt fremkalt av veksten av mikroorganismene.

Som et annet eksempel vokser mikroorganismer ofte i systemer med flytende alun i slik grad at rørsystemene tilstoppes. Sulfatreduserende bakterier som er alminnelige i vann som brukes til sekundær utvinning av petroleum, er uheldige hvis de ikke er under kontroll. Disse mikroorganismer kan redusere tilstedeværende sulfater i injeksjonsvannet til sulfider som igjen reagerer med oppløselige jernsalter og danner uoppløselig jernsulfid. Som følge av dette avsettes sammenhengende avleiringer som består av sulfider, okkludert olje og eventuelle andre faste stoffer som måtte være tilstede. Det er klart at slike avleiringer er uønsket, fordi vann som inneholder slike avleiringer, bevirker tilstopning når det sprøytes inn i underjordiske formasjoner. Videre fremkaller sulfatreduserende bakterier korrosjon av metall ved å påskynde galvaniske reaksjoner. Forskjellige typer av bakterier, gjær og mugg opptrer på forskjellige trinn ved fremstilling av lær. F.eks. gir bløtingen et miljø som i høy grad fremmer vekst av mikroorganismer, og selv sterke laker er utsatt for angrep av visse mikroorganismer. Særlig mugg kan være besværlig og fremkalle misfarvning av det som er nedlagt i laken, især over lengre tidsrom. Under kromgarvning vil den kromgarvede vare som holdes "in the blue", lett mugne og misfarves. Muggvekst kan oppstå på sterkt vegetabilsk garvet lær under tørkeperioden og fremkalle flekker og farvede pletter enten på kjøtt- eller narvsidene.

Preparater ifølge vår oppfinnelse brukes som fungicid på frø, planter og jordbunn for å beskytte frø, spirer fra frø og

planter mot angrep fra fungi og bakterier. En viktig anvendelse av vårt preparat gjelder kontroll av fungi og bakterier på frukter, grønnsaker, bær, blomster, tobakk, gress og cerealier, samt bakterier som er ansvarlige for store økonomiske tap innen landbruket.

Videre er mange fungi som finnes i jordbunnen, ansvarlige for nedsatt utvikling av spirer både før og etter spiringen, foruten andre skadelige virkninger. Følgelig er det ønskelig å ha bedre metoder til kontroll av slike mikroorganismer.

Forskjellige slags fungi og bakterier er ansvarlige for nedbryting og ødeleggelse av landbruks- og industriprodukter.

Det er foreslått forskjellige mikrobiologiske midler til kontroll av de organismer som er omtalt ovenfor. Selv om disse foreslåtte midler har visse fortrinn når de brukes til spesielle formål og utvalgte organismer, så har resultatene ikke vært helt tilfredsstillende. De organiske kvikksølvforbindelser er f.eks. meget effektive når de brukes mot spesielle bakterier, men de er dyre og toksiske. Man må følgelig være meget forsiktig med bruken av dem. Som et annet eksempel kan nevnes at klor er et effektivt mikrobicid, men det er også sterkt korroderende på mange metaller. Et stort antall spesielle organiske tiocyanater er lenge blitt brukt som insekticider (Donald E. H. Frear, "Chemistry of Pesticides", 3. utgave, D. Van Nostrand Company, Inc., New York, N.Y., 1955), men bruken av disse forbindelser som mikrobicider har hittil vært begrenset. Marova, Voronkov og Dolgov ("Chemical Abstracts", 51, 13302b) har pekt på virkningen av metylen-bis-tiocyanat som mikrobicid er likeverdig med natriumpentaklorfenat, som er et velkjent fungicid. Til tross for det som disse forfattere fremholder, er organiske tiocyanater i sin alminnelighet ikke blitt meget brukt som mikrobicider. En grunn til den begrensede bruk av disse forbindelser i industrien ligger i at de fleste organiske tiocyanater er uvirksomme overfor bakterier. Dessuten er organiske tiocyanater ustabile. Det er en alminnelig regel at organiske tiocyanater har tendens til å dekomponeres når de brukes som mikrobicid i industrielle prosesser.

Tiocyanater er reaktive grupper som kan undergå en hel del forskjellige omdannelser (N. Karasch, "Organic Sulfur Compounds", Vol. 1, s.306-325, Pergamon Press, New York, N.Y., 1961, og E. E. Reid, "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur", vol. VI, s. 34-79, Chemical Publishing Co., Inc., New York, N.Y., 1965).

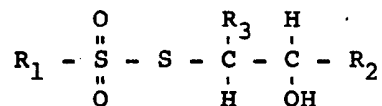
Tiocyanater kan spaltes ved karbon-svovelbindingen

($\text{RCH}_2\text{---SCN}$). Spaltninger av denne type fører gjerne til dannelsen av isotiocyanater eller til dannelsen av produkter hvor tiocyanatgruppen er erstattet med noe annet. Oksyderende eller reduserende betingelser fører i alminnelighet til spaltning av den annen karbonsvovelbinding i tiocyanatene ($\text{RCH}_2\text{S---CN}$). Hydrolyse og reaksjon med sulfitter fører også til spaltning av denne karbonsvovelbinding i tiocyanatene. Ett av spaltningsproduktene herfra er hydrogencyanid. Siden hydrogencyanid er en av de giftigste substanser som kjennes, må man være ytterst forsiktig når et organisk tiocyanat brukes som mikrobicid. Dette gjelder især når det organiske tiocyanat brukes i et lukket system. Alminnelige forsiktighetsregler som bør iakttas når et organisk tiocyanat skal brukes som mikrobicid, slik som de tidligere er utformet, lyder:

- (1) Luft som inneholder selv knapt påviselige mengder hydrogencyanid, bør ikke innåndes. Under slike betingelser bør man alltid bruke en hydrogencyanid-gassmaske (som inneholder et absorpsjonsmiddel for hydrogencyanid). Det bør være rikelig ventilasjon på områder hvor hydrogencyanid brukes.
- (2) Hydrogencyanid må ikke tillates å komme i berøring med hud eller klær. Hvis en slik berøring opptrer ved et uhell, skal det berørte område skylles med kaldt vann, de våte klær skal så tas av, og huden vaskes omhyggelig med vann, fortynnet ammoniakk og så igjen med vann.

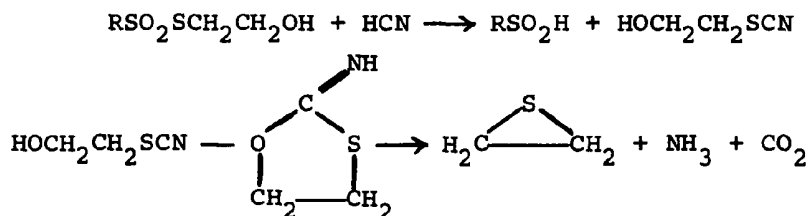
Preparatene ifølge oppfinnelsen er nyttige for bekjempelse av bakterier og sopp i industrielle og landbrukstekniske prosess-systemer som inneholder cellulose, protein eller andre stoffer som kan nedbrytes biologisk.

I henhold til det foran anførte er det baktericide og fungicide preparat i henhold til oppfinnelsen karakterisert ved at det inneholder en blanding av et organisk tiocyanat og en 2-hydroksyalkylester av en organisk tiolsulfonsyre med formelen:



hvor R_1 er alkyl med 1-4 karbonatomer, og R_2 og R_3 er hydrogen eller alkyl med 1-4 karbonatomer, idet vektforholdet mellom det organiske tiocyanat og tiolsulfonsyreesteren er fra 20:1 til 1:20. Selv om vi ikke ønsker å være bundet av noen teori med hensyn til hvordan omsetningen mellom cyanid og tiolsulfonat skjer, tror vi at det organiske tiolsulfonat forener seg med hydrogencyanidet,

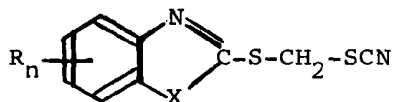
og at den følgende forklaring i det vesentlige er korrekt:



I tillegg til disse forbindelsers evne til å forene seg med hydrogencyanid, er 2-hydroksyalkylestere av organiske tiolsulfonsyrer effektive baktericider. De har imidlertid liten virkning på fungi. Vi har funnet at disse forbindelser er forenlige i alle forhold med organiske tiocyanater, hvorved fremkommer en blanding som er virksom både mot bakterier og fungi. Dette siste er kommersielt meget viktig, fordi de mikroorganismer som finnes i de fleste industrielle prosesser, i alminnelighet omfatter flere varieteter av både bakterier og fungi.

Hva angår mengden av mikrobicid preparat omfattende det organiske tiocyanat og 2-hydroksyalkylestere av en organisk tiolsulfonsyre som skal tilsettes til et vandig system når den skal brukes til kontroll av bakterier og sopp, så varierer de passende mengder mellom 0,1 og 1000 deler pr. million deler vann. Hvis imidlertid forholdet mellom vann og organisk materiale er lavt, f. eks. 10 til 1 eller mindre, så varierer den mengde mikrobicid preparat som skal tilsettes fra 0,1 til 1000 deler pr. million deler organisk materiale. Hvis preparatet skal brukes til behandling av jordbunn eller til andre landbruksmessige formål, så kan det tilføres jorden i mengder varierende fra ca. 560 g til ca. 90 kg pr. mål (1000 m²). I preparatet kan innholdet av organisk tiocyanat og alkylester av den organiske tiolsulfonsyre variere fra 5 til 95 vektprosent respektive fra 95 til 5 vektprosent. De nevnte prosenttall baserer seg bare på disse to komponenter; hvis det tilsettes et fortynningsmiddel, bærestoff eller noe annet, tar man ikke hensyn til disse andre bestanddeler.

De organiske tiocyanater som kan brukes i vår oppfinnelse omfatter ethvert organisk tiocyanat som har mikrobicide egenskaper. Spesielle eksempler på slike tiocyanater omfatter, som illustrasjon, men ikke som begrensning, metylenbistiocyanat og slike som kan defineres som S-tiocyanmetylforbindelser av 2-merkaptobenzotiazol, 2-merkaptobenzoksazol og 2-merkaptobenzimidazol, med den generelle formel:



hvor X er O, NH eller S, R er hydrogen, halogen, nitro, alkyl, amino eller hydroksyl, og n er 1 eller 2.

Disse S-tiocyanmetylf forbindelser fremstilles ved reaksjon mellom et metallsalt, fortrinnsvis et alkalimetallsalt, og mest å foretrekke natriumsaltet, av 2-merkaptobenzotiazol, 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzimidazol eller substituerte forbindelser av disse hvor ett eller to av de hydrogen som er knyttet til den aromatiske ring, er erstattet av halogen, nitro, alkyl, amino eller hydroksylradikaler, og klormetyltiocyanat i alkoholisk oppløsning. Siden reaksjonen mellom 2-merkaptoforbindelsen og klormetyltiocyanatet er ekvimolekylær, foretrekker vi i alminnelighet å bruke disse to reaktanter i tilnærmet ekvimolekylære forhold. Reaksjonen kan gjennomføres ved relativt lave temperaturer.

Disse forbindelser er væsker eller faste stoffer som er oppløselige i vanlige organiske oppløsningsmidler som alkyl- eller aromatiske hydrokarboner, alkoholer, ketoner, estere, esteralkoholer, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd og andre oppløsningsmidler. Tilsetning av et overflateaktivt middel til væsken eller oppløsningen gjør disse forbindelser lett dispergerbare i vann. I alminnelighet foretrekkes ikke-ioniske dispergeringsmidler. Eksempler på slike foretrukne ikke-ioniske dispergeringsmidler omfatter alkylfenoksypropoxyetylenetanol eller alkylpolyoxyetylenetanol.

Når metylenbisthiocyanat brukes i preparatene ifølge oppfinnelsen, er det i alminnelighet ønskelig å bruke et preparat som i tillegg til metylenbisthiocyanat inneholder et dispergeringsmiddel og et dimetylamid, slik som beskrevet i US-patent 3 306 810 utstedt 28. februar 1967, og det tilsvarende norske patent 112 460.

2-hydroksytiosulfonatene som anvendes i preparatene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved reaksjon mellom et metallsalt, fortrinnsvis natriumsalter, og en 2-kloralkohol.

For å beskrive fremstillingen av tiolsulfonatene og virkningen av preparatene ifølge oppfinnelsen mer inngående skal de følgende eksempler gis.

Eksempel 1Fremstilling av 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat.

I en firehalset kolbe på 1 liter, forsynt med mekanisk rører, kjøler og termometer, ble anbragt 396 g (0,5 mol) av en 16,9 % oppløsning av natriummetantiolsulfonat. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til en 25 % oppløsning av natriummetantiolsulfonat ved destillasjon. Den fremkomne blanding ble nøytralisert med konsentrert svovelsyre til pH 7 og oppløsningen inndampet under redusert trykk ved romtemperatur for å fjerne eventuelle oppløste gasser. Den fremkomne blanding ble omrørt, mens 44,3 g (0,55 mol) 2-kloretanol ble tilsatt, og så oppvarmet med tilbakeløp i 6 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert 3 ganger med 100 ml porsjoner metylenklorid. Metylenkloridet ble fjernet ved fordampning, og man fikk 77 g rått 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat med en renhetsgrad på 88,2 %.

Eksempel 2

Virkningen av flere preparater overfor *Aerobacter aerogenes* ble prøvet med pulp-substratmetoden som beskrevet i US-patent 2 881 070, idet det ble brukt *Aerobacter aerogenes* og pulp-substrater som var pufret til pH-verdier henholdsvis 5,5, 6,5 og 7,5. Resultatene er gjengitt i tabell 1.

De 3 preparater som ble brukt i dette eksempel var følgende:

- A. Preparat bestående av en oppløsning av 60,0 vektprosent 2-(tiocyanmetyltio)benzotiazol,
- B. Preparat bestående av en oppløsning av 40,0 vektprosent 2-(tiocyanmetyltio)benzotiazol og 35,0 vektprosent 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat,
- C. 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat.

Tabell 1

Prosent drepte av *Aerobacter aerogenes* i et pulp-substrat ved pH 5,5, 6,5 og 7,5 etter 18 timers kontakt med preparatene A, B og C.

pH	Konsentrasjon delar pr. mill.	Preparat		
		A Prosent drept	B Prosent drept	C Prosent drept
5,5	0,1	0	81	--
	0,3	16	98	--
	0,5	9	99	99,9
	1	3	99,7	99,9
	2	0	100	100
	4	2	--	100
	8	9	--	100
	25	--	--	100
6,5	0,3	0	76	--
	0,5	0	97	91
	1	4	99	98
	2	0	99	99
	4	4	99,9	99,6
	8	28	--	99,9
	12	18	--	100
7,5	0,5	0	--	91
	1	0	--	98
	2	0	11	99
	4	0	94	98,6
	8	22	87	99,9
	12	3	95	100

Eksempel 3

Virkningen av flere preparater ble prøvet på de tre fungi *Penicillium roqueforti*, *Chaetomium globosum* og *Aspergillus niger* ved pulp-substratmetoden som er beskrevet i US-patent 3 356 706. Resultatene for de tre preparater som er oppført i eksempel 2, er gjengitt i tabell 2. Veksten ble gradert på basis av følgende nøkkel:

- 4 utmerket
- 3 god
- 2 dårlig
- 1 meget dårlig, sparsom, tvilsom
- 0 ingen vekst.

Tabell 2

Hemning av *Penicillium roqueforti*, *Chaetomium globosum* og *Aspergillus niger* ved preparater A, B og C i et pulp-substrat etter 14 dagers inkubasjon.

Forsøks- organisme	Konsentrasjon deler pr. mill.	Preparat		
		A (vekst)	B (vekst)	C (vekst)
<i>Penicillium roqueforti</i>	1	4	-	4
	3	1	3	4
	5	0	2	4
	7	0	0	4
	10	0	0	4
	15	0	0	4
	25	0	0	4
	50	0	-	4
<i>Aspergillus niger</i>	1	4	-	4
	3	4	2	4
	5	2	0	4
	7	0	0	4
	10	0	0	4
	15	0	0	4
	25	0	0	4
	50	0	-	4
<i>Chaetomium globosum</i>	1	4	-	4
	3	2	2	4
	5	0	0	4
	7	0	0	4
	10	0	0	4
	15	0	0	3
	25	0	0	3
	50	0	-	3

Eksempel 4

En prøve på 1 g, inneholdende $2,5 \times 10^{-3}$ ekvivalent 2-(tiocyanmetyltio)-benzotiazol som ved dekomposisjon kunne gi 6 500 mikrogram cyanidion, ble anbragt i en 250 ml trehalset rundkolbe med 100 ml vann. Den raskt omrørte blanding ble oppvarmet til 70°C i 3 timer, mens det ble sendt nitrogen over blandingens overflate, og avløpsgassene ble absorbert i 100 ml 0,1 n-natriumhydroksydoppløsning. Analysen av natriumhydroksyd-oppløsningen på cyanidion (Aldridge, Analyst 69, 262, 1944) viste at det var dannet 1200 mikrogram cyanidion. En annen prøve som inneholdt $2,5 \times 10^{-3}$ ekvivalent 2-(tiocyanmetyltio)-benzotiazol og $3,5 \times 10^{-3}$ ekvivalent 2-hydroksypropylmetantiolsulfonat ga bare 140 mikrogram cyanid. Dette viser at nærvær av tiolsulfonatet i prøven reduserte frigjøringen av hydrogencyanid til 12 % av det som ble frigjort når tiol-

sulfonat ikke var tilstede.

Eksempel 5

Fremgangsmåten i eksempel 4 ble gjentatt, bortsett fra at det ble brukt $3,4 \times 10^{-3}$ ekvivalent 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat i stedet for $3,5 \times 10^{-3}$ ekvivalent 2-hydroksypropylmetantiolsulfonat som ble brukt i dette eksempel. Det ble ikke funnet noen påviselig mengde cyanid da tiocyanatet ble oppvarmet i nærvær av 2-hydroksymetylmetantiolsulfonatet.

Eksempel 6

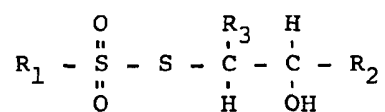
En prøve som inneholdt en blanding av β -butoksy- β' -tiocyandietyleter og β -tiocyanetylestere av alifatiske fettsyrer med fra 10 til 18 karbonatomer, som ved spaltning kunne avgi tilnærmet 83 000 mikrogram cyanidion, ble behandlet ved 100°C i 2 timer etter den samme metode som er beskrevet i eksempel 4. Det ble dannet 3 500 mikrogram cyanidion. Da $4,6 \times 10^{-2}$ ekvivalent 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat ble tilsatt til prøven, ble det dannet 500 mikrogram cyanidion. Uttrykt på en annen måte reduserte nærvær av tiolsulfonatet i prøven utviklingen av hydrogencyanid til omtrent 15 % av det som ble dannet når tiolsulfonat ikke var tilstede.

Eksempel 7

En prøve som inneholdt $1,54 \times 10^{-2}$ ekvivalent av metylenbis-tiocyanat, og som kunne avgi 40 000 mikrogram cyanidion ved spaltning, ble behandlet etter samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 4, og det ble dannet 650 mikrogram cyanidion. En lignende prøve som inneholdt $2,54 \times 10^{-2}$ ekvivalent metylenbistiocyanat og $2,54 \times 10^{-2}$ ekvivalent 2-hydroksyetylmetantiolsulfonat, ga 300 mikrogram cyanidion. Nærvær av tiolsulfonatet i prøven reduserte frigjøringen av hydrogencyanid til omkring 46 % av det som ble frigjort når tiolsulfonat ikke var tilstede.

P a t e n t k r a v

Baktericid og fungicid preparat, k a r a k t e r i -
s e r t ved at det inneholder en blanding av et organisk tio-
cyanat og en 2-hydroksyalkylester av en organisk tiolsulfonsyre
med formelen:



hvor R_1 er alkyl med 1-4 karbonatomer, og R_2 og R_3 er hydrogen
eller alkyl med 1-4 karbonatomer, idet vektforholdet mellom det
organiske tiocyanat og tiolsulfonsyreesteren er fra 20:1 til 1:20.

Anførte publikasjoner: -