



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

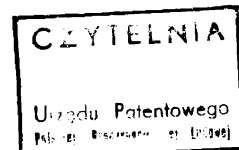
Int. Cl.³ C07C 109/16

Zgłoszono: 80 08 30 (P. 226507)

Pierwszeństwo: 79 08 31 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 81 12 24

Opis patentowy opublikowano: 1985 11 30



Twórcy wynalazku: David Peter Giles, John Cecil Kerry, Antonin Kozlik,
Bryan Harper Palmer, Stephen William Shutler, Robert John Willis

Uprawniony z patentu: The Boots Company Limited,
Nottingham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydraronów benzofenonu o działaniu owadobójczym

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrazonów benzofenonu o działaniu owadobójczym.

Dostępne w handlu środki owadobójcze zawierają zwykle związki należące do jednej z czterech głównych grup: związków chlorowcowych takich jak DDT, chlorokamfen i BHC, związków fosforoorganicznych takich jak parathion, karbaminianów takich jak karbaryl i najnowszej grupy związków o działaniu owadobójczym, obejmującej syntetyczne piretroidy takie jak permetryna.

Często po okresie stosowania środka owadobójczego u owadów rozwija się odporność na jego działanie i dlatego zawsze istnieje zapotrzebowanie na nowe środki owadobójcze, a zwłaszcza na nową grupę środków owadobójczych.

W literaturze ukazuje się wiele doniesień na temat grup związków wykazujących właściwości szkodnikobójcze, jednakże często związki takie są nie do przyjęcia do stosowania na skalę przemysłową.

Stwierdzono, że pewne pochodne hydrazonów benzofenonu wykazują aktywność szkodnikobójczą wobec wielu szkodników.

Niektóre pochodne hydrazonów benzofenonu o działaniu owadobójczym oraz sposoby ich wytwarzania są znane, np. z opisu patentowego ST. Zjedn. Am. nr 3 732 307, w którym opisano pochodne hydrazonowe benzofenonu podstawione w każdym z pierścieni benzofenonu lecz nie zawierające podstawników w grupie hydrozanowej. Związki te przedstawia wzór ogólny 4, w którym X oznacza grupę perfluoroalkilową, perfluoroalkoksylową lub perfluoroalkilotio zawierającą do 4 atomów węgla a Y oznacza atom wodoru, chloru, bromu, fluoru, grupę alkilową, akloksylową, alkilotio, perfluoroalkilową, perfluoroalkoksylową lub perfluoroalkilotio, zawierającą do czterech atomów węgla. Związki te wytwarza się w reakcji odpowiednio podstawionego benzofenonu z hydrazyną, prowadząc reakcję w roztworze lub bez użycia rozpuszczalników. Wykazują one działanie regulujące wzrost roślin, zwiększające wydajność plonu, wpływające na czas dojrzewania, a także wspominają się o działaniu owadobójczym niektórych z nich.

W Angew. Chem. internat. Elit. [vol 4 (1965)] nr 8, str. 702 podano sposób wytwarzania alkoksymetylenohydrazonu benzaldehydu, polegający na reagowaniu hydrazonu benzaldehydu z ortomrówczanem trójetylowym. Nie podano jednak właściwości otrzymanych związków ani nie ujawniono przebiegu tej reakcji w odniesieniu do podstawionych benzofenonów.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że nowe pochodne hydrazonu benzofenonu o ogólnym wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę metylową lub trójfluorometylową, R^5 oznacza grupę alkoksylową lub alliloksylową a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, odznaczające się bardzo dobrymi właściwościami owadobójczymi, można otrzymywać, poddając związek o wzorze 2, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, reakcji z hydrazyną w temperaturze 50–100°C, i następnie otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $(R^5)_3R^6C$, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, prowadząc reakcję w temperaturze 0–100°C.

Reakcję związku o wzorze 2 korzystnie prowadzi się w obecności kwasu octowego lub soli zasady organicznej z mocnym kwasem, np. chlorku pirydyniowego.

Dotychczasowy stan wiedzy wskazuje, że większość powyższych reakcji daje w wyniku produkt, który zawiera mieszaninę enancjomerów E i Z-izomerów.

Jest oczywiste, że związki o wzorze 1 wymienione powyżej obejmują również obydwa te izomery.

We wszystkich przypadkach pary izomerów mogą być rozdzielone metodami konwencjonalnymi, takimi jak np. chromatografia lub frakcjonowana rekrytalizacja lecz, ponieważ mieszaniny izomerów posiadają bardzo znaczną aktywność owadobójczą, stwierdzono ogólnie, że rozdzielenie izomerów jest niecelowe. Aktywność izomerów poszczególnych związków może różnić się i w niektórych przypadkach aktywność jednego izomeru może być bez znaczenia. Sposób wytwarzania czystych izomerów nie posiadających aktywności owadobójczej nie jest przedmiotem wynalazku.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są aktywne przeciwko różnym owadom, które powodują poważne straty w zbiorach, takim jak np. owady rzędu łuskoskrzydłych, włącznie z gąsienicami tantnisia krzyżowiaczka (*Plutella xylostella*), motylami bielinka rzepnika (*Pieris brassicae*), gąsiennicom — szkodnikom bawełny egipskiej (*Spodoptera littoralis*) i gatunku *Heliothis*, takim jak *H. armigera*, *H. virescens* i *H. zea*. Wiele z tych związków wykazuje również działanie przeciwko innym gąsiennicom takim jak owocówka jabłkówka (*Lespeyrenia pomonella*). Niektóre z tych związków wykazują także aktywność wobec innych szkodników takich jak: chrząszcze rzędu tęgopokrywych, włącznie z chrząszczami gorczycowymi (*Phaedon cochleariae*), wołkiem zbożowym (*Sitophilus granarius*), chrząszczami zbożowymi (*Tribolium castaneum*) i mącznikiem młynarskim (*Tenebrio molitor*); karaluchy rzędu *Dietyoptera* takie jak prusaki *Blattella germanica*; mszyce rzędu pluskwików różnoskrzydłych włącznie z mszycami wykowymi (*Megoura viciae*).

Wiele ze związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wykazuje działanie przeciwko różnym chorobom wywołanym przez roztocze, owadom pasożytom zwierząt, włącznie z hodowlanym żywym inwentarzem. Na przykład, wiele z tych związków wykazuje aktywność przeciwko larwom owadów rzędu muchówek np. musze stajennej (gatunku *Luciella*) i moskitom np. komorom egipskim. Niektóre z tych związków zwłaszcza takie, w których R^5 oznacza grupę aloksylową, a R^6 oznacza atom wodoru, wykazują działanie układowe, to jest przez wewnętrzny system tkanek zwierzęcia, które zostało potraktowane związkiem wywierającym efekt owadobójczy. Ta właściwość jest ważna przy traktowaniu zwierząt takich jak bydło, które jest zaatakowane umiejscowieniem się w tkankach owadów np. gza (gatunku *Hypoderma*). Niektóre z tych związków są również aktywne przeciwko wszom i wypleszczom owczym, pasożytom roztoczym, zwłaszcza kleszczom, np. *Boophilus microplus* i roztoczom gatunku *Sarcoptes*.

Niektóre ze związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wykazują także działanie nicienobójcze, grzybobójcze, chwastobójcze i regulujące wzrost roślin.

Związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku wchodzi w skład środków owadobójczych z dodatkiem obojętnego rozcieńczalnika. W środkach tych stosuje się jeden lub więcej związków wytwarzanych sposobem według wynalazku a rozcieńczalnik może być stały lub ciekły, ewentualnie razem ze środkiem powierzchniowo czynnym, np. środkiem rozpraszającym, emulgującym lub zwilżającym.

W celu spotęgowania lub poszerzenia zakresu działania można do tych środków dodawać jeden lub więcej środków szkodnikobójczych takich jak np. znane z posiadania aktywności przeciwko roztoczom i owadom.

Takimi dodatkowymi środkami szkodnikobójczymi są np. związki fosforoorganiczne takie jak czetrochlorowinfos, fenitrothion, metylo-S-demeton, fosalon, dioksation, chlorofenwinfos, dichlorofos, bromofosetyl, diazinon, dimetanolan, metylo-paration, sulprofos, fention, trichlorofon, kumafos, dialifos lub chloropirifos; karbaminiany takie jak metomyl, karbaryl, pirimikarb lub promekarb; mostkowe związki dwufenylu takie jak tetradifon, tetrasul lub DDT; chlorowane węglowodory takie jak sześciochlorobenzen, endosulfon, endrina, lub toksafen; środki nicieniobójcze jak amitraz, chlorodinefon, klenpiryna, chlorometiuron lub nimidan; syntetyczny piretroid taki jak permetrin, fenwalerianian, NRDC 161, lub cypermetrin; lub pastycydy cynowe takie jak cykloheksylocyna lub tlenek fenylobutylocyny.

Środki szkodnikobójcze mogą mieć postać dowolnego znanego preparatu owadobójczego np. postać roztworu, wodnego zawiesiny, emulsji wodnej, koncentratu nadającego się do emulgowania, proszku do wytwarzania zawiesiny, proszku do rozpylania lub granulatu. Mogą one być w postaci odpowiedniej do bezpośredniego zastosowania jako środek owadobójczy lub w postaci koncentratu wymagające przed zastosowaniem rozcieńczenia odpowiednią ilością wody lub innego rozcieńczalnika.

Środek w postaci zawiesiny zawiera związek wytworzony sposobem według wynalazku rozproszony w wodnym środowisku. Często dla użytkownika wygodne jest stosowanie koncentratu, który po rozcieńczeniu tworzy zawiesinę o pożądanym stężeniu i może być stosowany np. w każdej z następujących postaci. Może to być roztwór do rozpylania, zawierający związek wytworzony sposobem według wynalazku, rozpuszczony w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą z dodatkiem środka rozpraszającego lub rozpraszalny proszek zawierający związek wytworzony sposobem według wynalazku i środek rozpraszający. Dalszą alternatywą jest związek wytworzony sposobem według wynalazku w postaci doskonale rozdrabnianego proszku w połączeniu ze środkiem rozpraszającym jednorodnie zmieszany z wodą w celu uzyskania pasty lub kremu, który ewentualnie może być dodany do emulsji oleju w wodzie w celu uzyskania zawiesiny składnika czynnego w emulsji wodno-olejowej.

Emulsja zawiera związek wytworzony sposobem według wynalazku rozpuszczony w rozpuszczalniku niemieszającym się z wodą, który jest otrzymany w emulsji z wodą w obecności środka emulgującego. Emulsję o pożądanym stężeniu można otrzymać z koncentratu emulsji wyjściowej, która zawiera związek wytworzony sposobem według wynalazku w połączeniu ze środkiem emulgującym, wodą i rozpuszczalnikiem niemieszającym się z wodą. Alternatywnie można stosować koncentrat do emulgowania zawierający roztwór związku wytworzonego sposobem według wynalazku w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą zawierającym środek emulgujący.

Proszek do opylania zawiera związek czynny jednorodnie zmieszany i zmielony ze stałym sproszkowanym rozcieńczalnikiem, np. kaolinem.

Stały granulot zawiera związek wytworzony sposobem według wynalazku w połączeniu z rozcieńczalnikiem podobnym do zastosowanego w proszkach do opylania lecz mieszanina jest zgranulowana znanymi metodami. Alternatywnie składnik czynny może być zaabsorbowany lub zaadsorbowany na wstępnie utworzonym zgranulowanym rozcieńczalniku jak np. ziemia fluerska, atapulgite lub żwir wapienny.

Stężenie składnika czynnego (jeśli jest stosowany jako jedyny składnik czynny) w środku do bezpośredniego stosowania w uprawach za pomocą konwencjonalnych metod, korzystnie zawiera się w granicach 0,001–10% wagowych środka, a zwłaszcza 0,005–5% wagowych, lecz w przypadku rozpylania z powietrza mogą być pożądane bardziej stężone środki, zawierające do 20% składnika czynnego.

Stężenie składnika czynnego w koncentracie pierwotnej mieszanki może zmieniać się w szerokich granicach i wynosi np. 5–95% środka.

Jak podano poprzednio, związki otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się wyjątkową aktywnością owadobójczą i mogą być stosowane domiędscowo u owadów lub w ich środowisku. Związki według wynalazku mogą być stosowane jako takie lub bardziej korzystnie jako składniki środków opisanych wyżej.

Wiele owadów, przeciwko którym stosuje się związki otrzymywane sposobem według wynalazku, na przykład z rzędu luskoskrzydłych lub tęgopokrywych, atakuje rozwój roślin i korzystnym sposobem ochrony rośliny przed atakiem owadów jest zastosowanie związku o wzorze I w miejscu

upraw. Na przykład tantniś krzyżowatek i bielinek kapustnik atakują zbiory warzyw takich jak kapusta a gąsienice żerujące na liściach są poważnym szkodnikiem bawełny.

Bezpośrednie traktowanie np. przez opryskiwanie lub opylanie roślin zaatakowanych owadami jest często najlepszym sposobem ich ochrony lecz związek czynny może być również stosowany w postaci granulatu do gleby, w której rośliny rosną lub do nawadniania korzeni. W takich przypadkach związek czynny jest absorbowany przez korzenie rośliny i stanowi ochronę przed owadami. Ilości związku czynnego mogą zmieniać się w szerokich granicach w zależności od okoliczności i zazwyczaj ilość ta zawiera się w granicach 0,01–20 kg/ha, a zwłaszcza 0,1–10 kg/ha.

Związki o wzorze 1 można również stosować do ochrony zwierząt przed szkodnikami. Pasożyty są częstym źródłem podrażnienia zwierząt takich jak żywy inwentarz i wiele z tych pasożytów może być zwalczanych przez zewnętrzne zastosowanie związku o wzorze 1. Metoda stosowana może polegać na bezpośrednim podaniu zwierzętom lub przez zastosowanie w pomieszczeniach np. w zabudowaniach, w których żyją zwierzęta.

Należy podkreślić, że szczególnie przy traktowaniu pasożytów zwierząt, produkt można na ogół stosować w postaci wyzwalającej się. Tak więc związki można wprowadzać do odpowiedniego polimeru, który może być przyczepiony do zwierzęcia w postaci przyczepki na ucho, obroży, paska na nogę i podobnych lub może być stosowany jako pigma lub szczepionka.

Jeśli trzeba, zwierzęta mogą być traktowane przez injekcję lub doustnie w postaci lekarstwa płynnego lub do oblewania.

Sposób według wynalazku jest zilustrowany następującymi przykładami. Struktura związków została potwierdzona za pomocą analizy elementarnej i innych odpowiednich analiz.

Przykład I. Fenol poddaje się reakcji z chlorkiem p-chlorobenzoilu w reakcji Friedel-Craftsa w obecności chlorku glinu, otrzymując 4-chloro-4'-hydroksybenzofenon o temperaturze topnienia 179–181°C. Do roztworu tego związku (5 g) w pirydynie (6 ml) dodaje się w temperaturze pokojowej chlorek metanosulfonylu (2,5 g). Reagenty ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1 1/2 godziny, po czym ciekły produkt reakcji przelewa się do rozcieńczonego kwasu solnego, otrzymując stały produkt, który odsącza się i suszy na powietrzu. Stały produkt przekształca się z technicznego alkoholu metylowego, otrzymując 4-chloro-4'-metylosulfonyloksybenzofenon o temperaturze topnienia 120–121°C.

Do roztworu tego związku (9,35 g) w etanolu (200 ml) dodaje się wodzian hydrazyny (8 ml), a następnie lodowaty kwas octowy (1,5 ml). Mieszaninę ogrzewa się w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając, w ciągu 17 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując olej, który ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt przemycza się wodą, wodnym roztworem wodorotlenku sodu i wodą, a następnie suszy nad siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej, który po odstaniu krystalizuje się, dodając hydrazon 4-chloro-4'-metylosulfonyloksybenzofenonu o temperaturze topnienia 70–110°C (Produkt C).

Do roztworu otrzymanego związku (20 g) w ortomrówczanie trójetylowym (50 ml) dodaje się chlorek pirydyniowy (0,05 g) i mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 8 godzin. etanol oddestylowuje się w czasie jego wytwarzania. Mieszaninę traktuje się węglem aktywnym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej, który po roztarciu z etanolem zestala się. Otrzymany produkt przekształca się z etanolu, otrzymując etoksymetylenohydrazon 4-chloro-4'-metylosulfonyloksybenzofenonu o temperaturze topnienia 104–107°C.

Przykład II–X. Poddając produkt pośredni (Produkt C) otrzymany jak w przykładzie I reakcji z różnymi estrami lub acetalami, otrzymuje się związki o wzorze 1 o znaczeniu podstawników podanym w tabeli 1, w której symbol Me oznacza metyl, Et — etyl, Pr — propyl, Prⁱ — izopropyl, Bu — butyl.

Przykład XI. Do roztworu 10 g hydrazonu 4-chloro-4'-trójfluorometylosulfonyloksybenzofenuonu w 50 ml ortomrówczanu trójmetylowego dodaje się roztwór 0,05 ml stężonego kwasu siarkowego w 5 ml ortomrówczanu trójmetylowego i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 10 godzin na łaźni parowej. Metanol oddestylowuje się w miarę jego powstawania i mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu w ciągu 3 godzin, kiedy to oddestylowuje się nadmiar ortomrówczanu trójetylowego a pozostałość ekstrahuje lekką naftą (o temperaturze wrzenia 60–80°C) i przerabia ekstrakt w znany sposób, otrzymując metoksymetylenohydrazon 4-chloro-4'-trójfluorometylosulfonyloksybenzofenonu w postaci oleju.

T a b e l a 1

Przykład nr	Ester	R ³	R ⁶	R ⁵	Temperatura topnienia °C	Widmo w podczerwieni cm ⁻¹
II	(EtO) ₃ CMe	Me	Me	OEt	100–112	
III	(PrO) ₃ CH	Me	H	OPr	128–130	
IV	(EtO) ₃ CEt ¹⁾	Me	Bu	OMe	94–99	
V	(MeO) ₃ CBu ¹⁾	Me	Bu	OMe	94–95	
VI	(EtO) ₃ CH ²⁾	CF ₃	H	OEt	58–69	
VII	(EtO) ₃ CEt ¹⁾	CF ₃	Et	OEt	olej	830, 1370–1380, 1430–1400, 1620, 2900, 3030,
VIII	(Pr ⁱ O)CH ²⁾	CF ₃	H	OPr ⁱ	olej	830, 1370–1380, 1430–1400, 1620, 2900, 3030
IX	(EtO) ₃ OMe	CF ₂	Me	OEt	olej	830, 1370–1380, 1430–1400, 1620, 2900, 3030
X	(CH ₂ =CHCH ₂ O) ₃ CH	CF ₃	H	CH ₂ + =CHCH ₂ O	olej	830, 1370–1380, 2900, 3030

1) Nie stosowano chlorowodoru pirydyniowego

2) Zamiast chlorowodoru pirydyniowego stosuje się kwas octowy

Widmo otrzymanego produktu w podczerwieni (cm⁻¹): 830, 1370–1380, 1430–1400, 1620, 2700, 3030.

Przykład XII. Związki otrzymane sposobem według wynalazku są stosowane jako substancje czynne środków szkodnikobójczych w postaci preparatów o następującym przykładowym składzie:

Koncentrat do dyspergowania w wodzie

Związek wytworzony w przykładzie I	8% wagowo/objętościowych
Soprathor S25 ^{1/}	3% wagowo/objętościowych
Soprathor S70 ^{2/}	2% wagowo/objętościowych
N-metylopirolidon	do 100% wagowo/objętościowych

Koncentrat do emulgowania

Związek wytworzony w przykładzie II	12,5% wagowo/objętościowych
Atlox 4851 B ^{3/}	1,5% wagowo/objętościowych
Atlox 4855 B ^{3/}	3,5% wagowo/objętościowych
Esso 200 ^{4/}	do 100% wagowo/objętościowych

Koncentrat do emulgowania

Związek wytworzony w przykładzie V	30% wagowo/objętościowych
Atlox 4851 ^{3/}	5% wagowo/objętościowych
Atlox 4855 B ^{3/}	5% wagowo/objętościowych
Ksilen	do 100% wagowo/objętościowych

Preparat do zaprawiania nasion

Związek otrzymany w przykładzie VI	10% wagowo/objętościowych
Dowanol DPM ^{5/}	do 100% wagowo/objętościowych

Przykład XIII. W przykładzie tym zilustrowano aktywność związków wytworzonych sposobem według wynalazku wobec larw tanńsisa krzyżowiaczka (*Plutella xylostella*). Dziesięć larw

umieszcza się w małym pojemniku wraz z kawałkiem kapusty o powierzchni $6,45 \text{ cm}^2$ zanurzonym w badanym roztworze i pozostawiony do wyschnięcia. Po 24 godzinach jako pożywienie podaje się kapustę nie poddaną powyższej obróbce, a po dalszych 24 godzinach ocenia się śmiertelność larw. Każdą próbę z każdym związkiem powtarza się dwukrotnie i stosuje się roztwory badanych związków o różnych stężeniach, tak aby można było obliczyć wartość LD_{50} . Wartość LD_{50} podano w tabeli 2.

T a b e l a 2

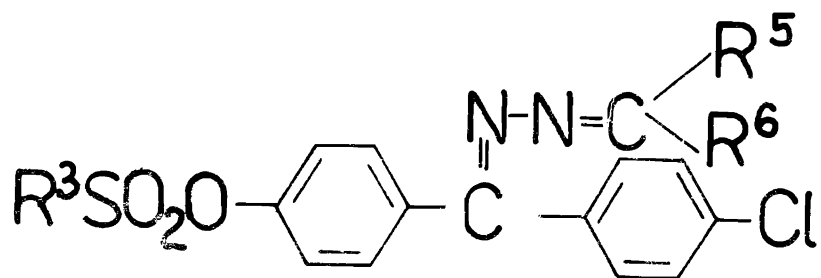
Związek otrzymany w przykładzie nr	LD_{50} (pp.)
I	14
II	33
III	50
IV	16
V	2200
VI	4
VII	18
VIII	13
IX	25
X	3-10
XI	6-5

Dla porównania, znany z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 732 307 związek o ogólnym wzorze 4, w którym X oznacza grupę $\text{CH}_3\text{O}-$ a Y oznacza grupę CF_3 — wykazuje wartość LD_{50} wynoszącą 930 ppm, a więc wielokrotnie wyższą niż związki wytwarzane sposobem według wynalazku (za wyjątkiem związku wytworzonego jak w przykładzie V).

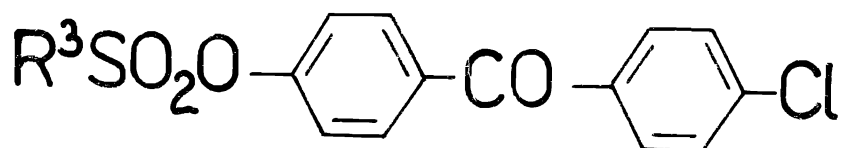
- 1/ Etoksylogowany poliarylofenol
- 2/ Alkiloarylosulfonian wapnia
- 3/ Mieszaniny dodecylobenzenosulfonianu wapnia i etoksylogowany trójglicerydu
- 4/ Wysokowrzący rozpuszczalnik aromatyczny
- 5/ Eter metylowy glikolu dwupropylenowego

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

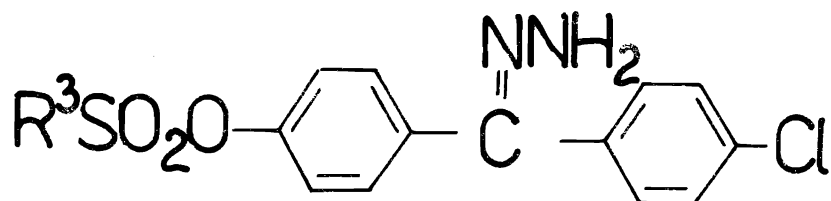
Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrazonów benzofenonu o działaniu owadobójczym o ogólnym wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę metylową lub trójfluorometylową, R^5 oznacza grupę alkoksylową lub alliloksylową, a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z hydrazyną w temperaturze $50-100^\circ\text{C}$ i otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $(\text{R}^5)_3\text{R}^6\text{C}$, w którym R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze $0-100^\circ\text{C}$.



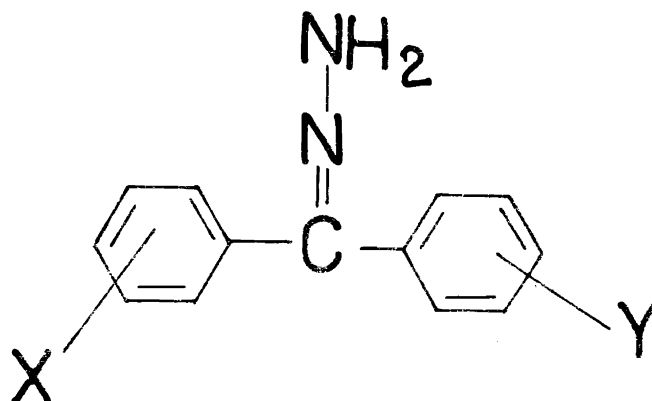
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4