

P 9400384

000101

70881

Új mikrobaellenes szerek

ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia, Pennsylvania, USA

A bejelentés napja: 1994. 02. 11.

Elsőbbsége: 1993. 06. 25. (083 958) USA

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgyát az (I) vagy (II) általános képletű mikrobaellenes szerek képezik, amelyek baktericid, fungicid és algicid hatással bírnak. A képletekben

R jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

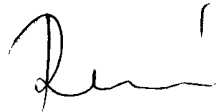
R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

R és R₁ a közrezárt szénatomokkal együtt egy 5-7-tagú karbociklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben aromás lehet,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom, 1 - 18 szénatomos alkil-, 2 - 18 szénatomos alkenil-, 2 - 18 szénatomos alkinil-, 4 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 4 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, 4 - 7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, 5 - 7 szénatomos cikloalkenilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicssoporttal, nitro-, merkapto- vagy acil-amino-csoporttal helyettesített lehet, továbbá 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy 6 - 10 szénatomos aril-alkil-csoport,

amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal,
metoxi-, nitro-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-kar-
bonil- vagy karbonilcsoporttal helyettesítettek lehetnek.

A handwritten signature in cursive script, appearing to be 'Dun'.

PgH00384

20010

A

KÖZZÉTÉLTETI
PÉLDÁNY

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEJY IRODA KFT

BUDAPEST

Új mikrobaellenes szerek

ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Feltalálók:

OSEI-GYIMAH Peter,

Horsham, PA, USA

LANGE Barry Clifford,

Lansdale, PA, USA

A bejelentés napja: 1994. 02. 11.

Elsőbbsége: 1993. 06. 25. (083 958) USA

A találmány tárgyát új 3-izotiazolon-származékok, ezek előállítása, valamint élő szervezetek szabályozására szolgáló alkalmazása képezi.

A 3-izotiazolon-származékok mikrobicidekként nagy kereskedelmi érdeklődést keltettek a mikroorganizmusok okozta romlás gátlása terén az ilyen romlásra hajlamos vizes és nem-vizes termékek széles körében. A 3-izotiazolon-származékok igen hatékony mikrobicidek (a "mikrobicid" megjelölésen baktericid, fungicid és algicid hatást értünk, a mikrobicid hatáson mikrobiális szervezetek, például baktériumok, gombák és algák elpusztítását, valamint szaporodásának gátlását vagy megelőzését is értjük), felhasználási területük széles.

Lewis és munkatársai a 3 761 488, 3 544 580, 3 835 150; 3 706 757, 3 755 224 és 4 105 431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban (bejelentő: Rohm and Haas Co.) 3-izotiazolon-származékokat írnak le.

A 3 835 150 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Rohm and Haas) Lewis akril-izotiazolonil-származékokat ismertet. Bizonyos 3-hidroxi-izotiazolok acetilénes vegyületekkel, például metil-propioláttal, propiolnitrillel, N,N-dimetil-propiolamiddal és propiolsavval való reakcióját írja le bázikus katalizátor, például trietil-amin vagy kvaterner ammónium-hidroxid jelenlétében. Míg a fenti szabadalomban más lehetséges reakciókat is leírnak, csak néhány konkrét terméket ismertetnek. A 3 875 150 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás I. táblázatában ismertetett 16. vegyület, az A vegyület, valamint ugyanezen leírás 22. példájában felsorolt más lehetséges termékek a 3-hidroxi-izotiazol-származék oxigén-

atomján, nem pedig nitrogénatomján lejátszódó reakció termékei. Ezt a reakciót az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A 3 835 150 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik még bizonyos aktív halogén-származékoknak 3-hidroxi-izotiazol-származékokkal való reakcióját is. Különösen érdeklődésre tartanak számot a β -halogén-akrilátok, a β -halogén-akrilamidok és a β -halogén-akrilnitrilek 3-hidroxi-izotiazollal adott reakciói, amelyek terméke a (B) általános képletű vegyület, ahol X jelentése halogénatom és Z jelentése alkoxi-, amino- vagy nitrilcsoport. A reakciót a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be. Az ebben a szabadalmi leírásban bemutatott vegyületek csak az oxigénen adott reakció termékei, nincs olyan vegyület, amely a 3-hidroxi-izotiazol nitrogénatomján adott reakció terméke lenne.

A 4 105 431 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vinil-acetátnak 3-hidroxi-izotiazollal adott reakcióját írják le, amelynek terméke a (C) általános képletű vinilcsoporttal helyettesített izotiazolon. Ebben a szabadalmi leírásban azt is ismertetik, hogy a reakciót higany-sók előnyösen katalizálhatják. Ezt a reakciót a 3. reakcióvázlatban mutatjuk be.

Ugyanebben a szabadalmi leírásban ismertetik 3-hidroxi-izotiazolnak a megfelelő halogénezett alkénnel vagy halogénezett alkinnel való reakcióját, amelynek terméke a 2-alkenil- vagy 2-alkinil-3-izotiazolon. Ez a reakció a 3-hidroxi-izotiazolon nitrogénjének egyszerű alkilálása. A reakció katalizálására szokásosan savat megkötő bázist, például fém-hidridet vagy fém-hidroxidot alkalmaznak.

A technika állásából ismert mikrobaellenes szerek közül számos toxikus és/vagy környezeti problémákat okoz. A korábban ismert reakciók nem alkalmasak bizonyos új 3-izotiazolon-származékok előállítására.

A találmány célja olyan új 3-izotiazolon-származékok előállítása, amelyek a baktériumok és gombák széles spektrumával szemben hatásosak. A találmány további célja új, sokoldalú eljárás biztosítása bizonyos 2-helyettesített-3-izotiazolon-származékok előállítására.

Ezeket, és a leírásból kivilágló további célokat éri el a találmány, amelynek tárgya - egyik szempontját tekintve - az (I) vagy (II) általános képletű 3-izotiazolon-származékok - a képletben

R jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

R és R₁ a közrezárt szénatomokkal együtt egy 5-7-tagú karbonciklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben aromás lehet,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom, 1 - 18 szénatomos alkil-, 2 - 18 szénatomos alkenil-, 2 - 18 szénatomos alkinil-, 4 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 4 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, 4 - 7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, 5 - 7 szénatomos cikloalkenil-csoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicssoporttal, nitro-, merkapto- vagy acil-amino-

-csoporttal helyettesített lehet, továbbá 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy 6 - 10 szénatomos aril-alkil-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, metoxi-, nitro-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy karbonilcsoporttal helyettesítettek lehetnek.

A találmány körébe tartoznak a fenti vegyületeket és mezőgazdasági szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmazó kompozíciók is.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására is - a képletekben R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előzőekben megadott -, amely eljárás abban áll, hogy egy (III) általános képletű izotiazolont egy (IV) vagy (V) általános képletű α,β -telítetlen ketonnal vagy aldehiddel szerves oldószerben, adott esetben sav jelenlétében reagáltatunk.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás mikroorganizmusok adott helyen való szaporodásának vagy erre érzékeny helyen való szaporodásának gátlására vagy megelőzésére, amely eljárás abban áll, hogy az adott helyre mikrobicid szempontból hatékony mennyiségű fenti vegyületet vagy kompozíciót viszünk, olyan mennyiséget, amely a mikroorganizmusok szaporodását károsan befolyásolja.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fenti vegyületek vagy kompozíciók mikrobicidekként való alkalmazása.

A találmány szerinti vegyületek különösen aktív és hatékony antimikrobiális szerek.

R helyettesítő előnyös jelentése hidrogén- vagy halogénatom, legelőnyösebben hidrogénatom. Az R₁ helyettesítő előnyös

jelentése hidrogén- és halogénatom. Mindkét esetben előnyös halogénatom a klóratom. Más módon, R és R₁ együtt a közrezárt szénatomokkal egy 5-tagú karbociklusos gyűrűt alkothatnak.

Az R₂ helyettesítő előnyös jelentései hidrogénatom és 1 - 3 szénatomos alkilcsoport. Legelőnyösebb jelentése hidrogénatom és metilcsoport.

Az R₃ helyettesítő előnyösen hidrogénatom, helyettesített vagy helyettesítő nélküli 1 - 18 szénatomos alkil-, 2 - 18 szénatomos alkenil-, 2 - 18 szénatomos alkinil-, 3 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 5 - 7 szénatomos cikloalkenilcsoport, 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy aril-alkil-csoport. Még előnyösebben, R₃ jelentése jelentése hidrogénatom, 1 - 18 szénatomos alkilcsoport, 4 - 8 szénatomos cikloalkenilcsoport vagy helyettesített arilcsoport. Legelőnyösebben R₃ jelentése hidrogénatom, metil-, pentil-, benzokinonil- és dimetoxi-fenil-csoport.

A helyettesített alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportokon olyan alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportokat értünk, amelyeknek egy vagy több hidrogénatomját egy más helyettesítő csoport helyettesíti. Ilyen helyettesítő csoportok például a halogénatomok, a 4 - 7 szénatomos cikloalkil-, 5 - 7 szénatomos cikloalkenil- és 1 - 6 szénatomos alkoxics csoportok, a nitro-, merkaptó- és acil-amino-csoport, vagy lehet a helyettesítő egy keton, észter vagy aldehid funkciós csoport.

Helyettesített arilcsoporton egy benzol-, naftalin-, piridin-, furán-, pirrol- vagy tioféngyűrűt értünk, amelynek egy vagy több hidrogénatomját egy másik csoport helyettesíti. Az ilyen helyettesítő csoportok lehetnek például halogénatomok,

metoxi-, nitro-, hidroxil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportok.

A helyettesített aril-alkil-csoportokon olyan aril-alkil-csoportokat értünk, amelyeknek az arilgyűrűn vagy az alkil-láncon lévő egy vagy több hidrogénatomját egy másik csoport helyettesíti, AZ ilyen helyettesítő csoportok körébe tartoznak például a halogénatomok, a metoxi-, hidroxil-, nitro-, alkoxi-karbonil- és karbonilcsoportok.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek előnyös képviselői körébe tartoznak a következők:

1. 2-(3-oxo-butil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
2. 2-(3-oxo-butil)-4-izotiazolin-3-on,
3. 2-(3-oxo-oktil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
4. 2-(3-oxo-oktil)-4-izotiazolin-3-on,
5. 3-(5-klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
6. 3-(4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
7. 3-(4,5-trimetilén-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
8. 2-(1-metil-3-oxo-butil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
9. 2-[3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propil]-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
10. 2-[3-(5-klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionil]-1,4-benzokinon,
11. 2-(3-oxo-1-butén-4-il)-5-klór-4-izotiazolin-3-on.

A találmány szerinti 2-[3-oxo-alk(en)il]-izotiazolon-származékok ismert módon alkoholokkal és ortoformiátokkal származékokká alakíthatók, így ketálok és acetálok jönnek létre, továbbá alkoxi-amin-hidrogén-kloridokkal oximokká

alakíthatók. Az előzőekben említett 1. vegyület származékká alakításával nyerhetők például a következő vegyületek:

12. 3-(5-klór-4-izotiazolon-3-on-2-il)-propionaldehid-
-dietyl-acetál

13. 2-[(3-metoxi-imino)-oktil]-5-klór-4-izotiazolon-3-on.

Az 1. és 2. táblázatokban néhány (I) és (II) általános képletű vegyület szerkezetét és fizikai jellemzőit mutatjuk be. A 3. táblázatban az (I) általános képletű vegyület származékainak szerkezetét és fizikai jellemzőit mutatjuk be.

1. táblázat

Néhány jellemző (I) általános képletű vegyület szerkezete és fizikai jellemzői

A vegyület száma	R	R ₁	R ₂	R ₃	Olvadás-pont
1.	H	Cl	H	-CH ₃	olaj
2.	H	H	H	-CH ₃	olaj
3.	H	Cl	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	57-58 °C
4.	H	H	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	olaj
5.	H	Cl	H	H	olaj
6.	H	H	H	H	olaj
7.	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	66-68 °C
8.	H	Cl	-CH ₃	-CH ₃	olaj
9.	H	Cl	H	Ph(2,5-di-OCH ₃)	75-77 °C
10.	H	Cl	H	1,4-benzokinon	181-183 °C

2. táblázat

Néhány jellemző (II) általános képletű vegyület szerkezete és fizikai jellemzői

A vegyület száma	R	R ₁	R ₂	R ₃	Olvadás-pont
11.	H	Cl	H	-CH ₃	olaj

3. táblázat

Az (I) általános képletű vegyület néhány származékának szerkezete és fizikai jellemzői

A vegyület száma		Olvadás-pont
12.	(VI) képletű vegyület	olaj
1.	(VII) képletű vegyület	olaj

Nem várt módon arra a felismerésre jutottunk, hogy a (III) általános képletű 3-hidroxi-izotiazol-származékok α, β -telítetlen karbonilszármazékokkal reagálva új, keto-funkciós csoporttal bíró 2-[3-oxo-alk(en)il]-izotiazolon-származékokat eredményeznek jó hozammal.

Azt találtuk, hogy ez a reakció különféle 3-hidroxi-izotiazol-származékok esetén, és számos α, β -telítetlen karbonilszármazék mellett általános. A találmány szerint alkalmazható α, β -telítetlen karbonilszármazékok körébe tartoznak a (IV) vagy (V) általános képletű vinil- vagy acetilénes ketonok és aldehidek.

Azok a 3-hidroxi-izotiazol-származékok, amelyekben R és R₁ jelentése hidrogénatom, előállíthatók Crow és munkatársai [J.

Org. Chem. 30, 2660 (1965)] eljárásával. A helyettesített 3-hidroxi-izotiazolok előállíthatók Miller és munkatársai [J. Heterocyclic Chem. 8, 581 (1971)] eljárásával, a 4,5-trimetilén-3-hidroxi-izotiazolok előállíthatók Maignon és munkatársai eljárásával, amelynek leírása a 4 851 451 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepel.

A találmány szerint használható α,β -telítetlen karbonil-származékok kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy számos ismert eljárással előállíthatók. Ezen eljárások közül néhány megtalálható a Milstein és munkatársai, J. Amer. Chem. Soc. 100, 3636 (1978); Ponticello és munkatársai, J. Polymer Sci., 12, 985 (1974); Stork és munkatársai, Tetrahedron Lett., 27, 2755 (1972); d'Angelo és munkatársai, Tetrahedron Lett., 32, 3063 (1991); Kobayashi és munkatársai, Tetrahedron Lett., 35, 7245 (1991); Janowitz és munkatársai, Helv Chim. Acta, 74, 1352 (1991); Bhamare és munkatársai, Tetrahedron Lett., 33, 4439 (1991) és Girotra és munkatársai, J. Med. Chem. 35, 3474 (1992) szakirodalmi helyeken. Használhatunk α,β -telítetlen karbonil-ekvivalenseket, például enol-étereket is. Az ilyen α,β -telítetlen karbonil ekvivalensek egy példájaként említjük a 2-metoxi-1,3-butadiént. A 2-metoxi-1,3-butadién előállítható Dolby és munkatársai [Org. Prep. and Proc. 1, (4), 229 (1969)] eljárásával. Ugyancsak megfelelőek a trialkil-szilenol-éterek, például a 2-trimetil-sziloxi-1,3-butadién, amely előállítható Jung és munkatársai [Tetrahedron Lett., 2935 (1976)] eljárásával.

A 4. reakcióvázlatban hidroxi-izotiazolnak vinil-ketonnal vagy acetilénes ketonnal való reakcióját mutatjuk be, amellyel a találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyülete-

ket nyerjük (ahol X és Y együtt karbonilcsoportot alkot), R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előzőekben megadott. Általában a reakcióban ekvimoláris mennyiségű hidroxizotiazolt és α,β -telítetlen karbonilvegyületet alkalmazunk. Azonban használhatjuk a vinil- vagy acetilénes ketont vagy aldehidet feleslegben is. Egy sav, például p-toluolszulfonsav vagy propionsav katalitikus mennyiségben való adagolása nem gátolja a reakciót.

Az α,β -telítetlen karbonilvegyület hidroxizotiazollal adott reakciója 25 - 100 °C hőmérsékleten 1 - 72 óra alatt lejátszódik. Ha az α,β -telítetlen karbonilvegyület ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk, kis mennyiségű hidrokinon adagolása lehet szükséges. Ebben a reakcióban szerves oldószereket alkalmazunk. Az alkalmazott oldószer lehet egy oldószer vagy megfelelő oldószerek elegye. A megfelelő oldószerek körébe tartoznak például az alkil-észterek, szénhidrogének és aromás szénhidrogének. Előnyös oldószerek az etil-acetát, a toluol, a benzol és a xilol. Legelőnyösebb oldószer a toluol.

A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas vinil- és acetilénes ketonok és aldehidek példáulként említjük, a korlátozás szándéka nélkül, az akroleint, a metil-vinilketont, az 1-okten-3-ont, a 3-butin-2-ont, az 1-oktin-3-ont, a 3-penten-2-ont, a benzoil-acetilént, az 1-hexén-3,5-diont, az 1-hepten-3,6-diont, a 2-akriloil-tiofént, a 2-akriloil-pirrolt, az 5-(2-hidroxifenil)-1-penten-3-ont, a fenilvinilketont, a ciklohexilvinilketont, a metil-3-oxo-4-pentenoátot, a 2-(6-heptenil-2-on)-furánt, a 4-metilfenilvinilketont, a 3-akriloil-ciklopentanont, a 2,5-dimetoxifenilvinilketont, a 2-akriloil-1,4-benzokinont, a 3,4,5-trimetoxifenilvinil-

ketont és az etil-4-oxo-5-hexenoátot.

A találmány szerinti vegyületek oldalláncán lévő karbonil funkciós egység a szokásos karbonil transzformációkon megy át. Például a találmány szerinti vegyületek acetáljai állíthatók elő az olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületek trialkil-ortoformiáttal savkatalizátor jelenlétében, megfelelő oldószerben való reagáltatásával, amelyekben X és Y helyettesítők együttes jelentése karbonilcsoport, savkatalizátorként használhatunk például p-toluolszulfonsavat, oldószerként etanolt. A találmány szerinti vegyületek oximjai előállíthatók a 2-oxo-alk(en)il-izotiazolonoknak metoxil-amin-hidrogén-kloriddal megfelelő oldószerben, például etanolban egy bázis, például trietil-amin jelenlétében végzett reagáltatásával. Ez a reakció szobahőmérsékleten játszódik le, 1 - 24 óra alatt teljessé válik. A karbonilcsoport alkilezőszerekkel, például Grignard-reagenssel is reagál. Az 1. általános képletű vegyület metil-Grignard-reagenssel tetrahidrofuránban 25 - 80 °C hőmérsékleten 1 - 6 óra alatt reagál.

A találmány szerinti (I) vagy (II) általános képletű vegyületek mikrobicidekként alkalmazva meglepő módon hatékony baktericid, algicid és fungicid hatással bírnak, különösen hasznosak kozmetikai szerek, szappanok vagy szintetikus detergensek, stabilizálószer, filmképző anyagok védelmére és más olyan felhasználási területeken, amelyekben a múltban mikrobicideket alkalmaztak. A kompozíciók előnyös mikrobicid alkalmazási területe fa, festék, ragasztóanyag, enyv, papír, textil, bőr, műanyag, kartonpapír, csúszást elősegítő anyagok, kozmetikumok, tömítőanyagok, élelmiszerek, tápok és ipari hűtő-

víz védelme mikroorganizmusok támadásától.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók más mikrobicidokkal elegyítve is.

A találmány szerinti vegyületeket a mikroorganizmusok szaporodásának gátlására a mikroba-fertőzés helyére visszük. A találmány szerinti vegyületek baktériumok, algák, gombák és hasonló mikroorganizmusok szabályozására való alkalmazására alkalmas módszerek a szakember számára jól ismertek.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazott mennyisége függ a mikrobicid alkalmazástól. Az egyes alkalmazási területeken felhasznált mennyiségek hasonlóak a más mikrobicid vegyületekből felhasznált mennyiségekhez.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be közelebbről, a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

2-(3-Oxo-butyl)-5-klór-4-izotiazolin-3-on (1. vegyület) előállítás

1,5 g, 0,011 mól 5-klór-3-hidroxi-izotiazol, 5,6 g, 0,04 mól 2-trimetil-sziloxi-1,3-butadién és 0,5 g hidrokinon 20 ml toluolban készült oldatát 80 °C hőmérsékleten tartjuk 96 órán át. Ezután az elegyet lehűtjük, és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat dietil-éterben oldjuk, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, a visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként dietil-éter és metanol 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,3 g 1. vegyületet nyerünk olaj formájában.

IR (tisztán): 1625, 1650 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃): δ 6,25 (s, 1H); 4,0 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,2 (s, 3H).

2. Példa

2-(3-Oxo-butyl)-5-klór-4-izotiazolin-3-on (1. vegyület)

előállítás

0,5 g, 0,0037 mól 5-klór-3-hidroxi-izotiazol és 1,0 g, 0,014 mól metil-vinil-ke-ton 15 ml toluolban készült oldatát 80 °C hőmérsékleten tartjuk 24 órán át. Ezután az elegyet lehűtjük, a toluolt és a reagens felesleget rotációs bepárlón eltávolítjuk, a visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk, eluensként dietil-éter és metanol 9:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 85 %-os hozammal 0,65 g 1. vegyületet nyerünk.

IR (tisztán): 1725, 1650 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): δ 6,25 (s, 1H), 4,0 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,2 (s, 3H).

3. Példa

2-(3-Oxo-oktil)-4-izotiazolin-3-on (4. vegyület)

előállítás

2,0 g, 0,02 mól 3-hidroxi-izotiazol és 3,7 g, 0,03 mól n-amil-vinil-ke-ton 20 ml toluolban készült oldatát 80 °C hőmérsékleten tartjuk 6 órán át. Ezután az elegyet lehűtjük, majd rotációs bepárlón besűrítjük. A visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként dietil-éter és metanol 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 93 %-os hozammal 4,2 g 4. vegyületet nyerünk olaj formájában.

IR (tisztán): 1650, 1710 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,05 (t, 2H),

2,90 (t, 2H), 2,4 (t, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (m, 4H), 0,9 (t, 3H).

4. Példa

3-(4,5-trimetilén-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid (7. vegyület) előállítása

1,0 g, 0,007 mól 4,5-trimetilén-3-hidroxi-izotiazol és 4,8 g, 0,086 mól akrolein 20 ml toluolban készült szuszpenzióját keverés mellett 70 °C hőmérsékletre melegítjük, majd a kapott oldatot 2,5 órán át 70 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután lehűtjük és bepároljuk. A kapott barna olajat szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként etil-acetátot alkalmazunk. 0,98 g kívánt vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 66-68 °C; IR (KBr): 1710, 1625 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 9,9 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,45 (m, 2H).

5. Példa

2,5-Dimetoxi-fenil-vinil-karbinol előállítása

12,0 g, 0,072 mól 2,5-dimetoxi-benzaldehyd 50 ml száraz tetrahydrofuranban készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 100 ml 1 mól/l-es tetrahydrofuranos vinil-magnézium-bromid-oldathoz, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét hűtéssel szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd besűrítjük. A kapott 13,4 g olaj kielégítően tiszta ahhoz, hogy a következő reakcióban felhasznál-

náljuk.

IR (tisztán): 3500 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 6,7-7,0 (m, 3H), 6,0-6,2 (m, 1H), 5,1-5,3 (m, 3H), 3,75 (két szinglett, 6H), 3,15 (széles, 1H).

6. Példa

2,5-Dimetoxi-fenil-vinil-keton előállítása

12,5 g, 0,064 mól 2,5-dimetoxi-fenil-vinil-karbinol és 250 ml metilén-klorid mechanikusan kevert elegyéhez részletekben hozzáadunk 100 g aktivált mangán-dioxidot. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd Celite párnán szűrjük. A szűrletet bepárolva barna olajat nyerünk, ezt szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként dietil-éter és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 7,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványbarna olaj formájában.

IR (tisztán): 1680 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 6,85-7,1 (m, 4H), 6,3 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 3,8 és 3,85 (két szinglett, 6H).

7. Példa

2-Akrioloil-1,4-benzokinon előállítása

2,5 g 0,013 mól 2,5-dimetoxi-fenil-vinil-keton 25 ml acetonitrilben készült oldatához $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten, keverés mellett cseppenként, mintegy 3 perc alatt hozzáadjuk 17,9 g, 0,033 mól $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_2)_6$ 30 ml vízben készült oldatát. Az adagolás befejezése után 5 percen belül a sötétbarna elegy sárgásbarnává válik. Ekkor az elegyet vízbe öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázist vízzel kétszer, majd sóoldattal mossuk. Az oldatot ezután magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk róla. Így barna olajat

nyerünk, amelyet szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítunk, eluensként dietil-éter és hexán 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 0,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk vörösesnarancs félszilárd maradékként.

IR (tisztán): 1670 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 5,95 (d, 1H), 6,5-7,2 (m, 5H).

8. Példa

2-[3-(5-klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionil]-1,4-benzokinon (10. számú vegyület) előállítása

1,0 g, 0,007 mól 2-akriloil-1,4-benzokinon és 0,81 g, 0,006 mól 5-klór-3-hidroxi-izotiazol 20 ml toluolban készült oldatát keverés mellett 4 órán át $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk. A reakció során képződött csapadék lehűtésekor kiválik, ezt szűréssel eltávolítjuk, és etil-acetát és aceton elegyéből átkristályosítjuk. 0,85 g szürke/cserszínű szilárd anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja $181 - 183\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1635 cm^{-1} (széles);

NMR (aceton- d_6) δ 7,35 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,52 (t, 2H).

9. Példa

2-(2-Oxo-3-buten-4-il)-5-klór-4-izotiazolin-3-on (11. vegyület) előállítása

1,5 g, 0,011 mól 5-klór-3-hidroxi-izotiazol, 3,5 g, 0,05 mól 1-butin-3-on és 0,02 g p-toluolszulfonsav 25 ml toluolban készült oldatát keverés közben $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk 24 órán át. A sötétbarna reakcióelegyet ezután lehűtjük, besűrítjük, és a visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluensként dietil-éter és hexán elegyét alkalmazzuk.

Így 1,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárgás szilárd anyagként.

Olvadáspont: 137 - 139 °C.

IR (KBr): 1675, 1620 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 8,2 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 6,35 (s, 1H), 5,85 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz), 2,35 (s, 3H).

10. Példa

3-(5-Klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid-dietil-acetál (12. vegyület) előállítása

2,5 g, 0,013 mól 5. vegyület és 3,87 g, 0,026 mól trietil-ortoformiát 20 ml etanolban készült oldatát és 35 mg p-toluolszulfonsavat 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az elegyet ezután lehűtjük, 0,2 ml trietil-amint adunk hozzá, és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot egymást követően nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk. Ezután az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó barna olajat szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként dietil-éter és hexán 4:1 arányú elegyét alkalmazzuk. 2,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványbarna olaj formájában.

IR (tisztán): 1625 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 6,3 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,4-3,8 (m, 4H), 2,0 (q, 2H), 1,2 (t, 6H).

11. Példa

2-[(3-Metoxi-imino)-oktil]-5-klór-4-izotiazolin-3-on (13. vegyület) előállítása

0,22 g, 0,0026 mól metoxil-amin-hidrogén-klorid és 0,304 g, 0,003 mól trietil-amin 15 ml etanolban készült oldatát

szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezt az oldatot 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 0,66 g, 0,0025 mól 3. vegyület 10 ml etanolban készült kevert oldatához. Az elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd vízbe öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, és a szerves fázist híg vizes hidrogén-kloriddal, majd vízzel mossuk. Az oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, a visszamaradó olajat szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként hexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 0,27 g cím szerinti vegyületet nyerünk az izomerek olajos elegyeként.

IR (tisztán): 1650 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 6,25 (s, 1H), 3,8-4,1 (m, 5H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 6H), 1,8-1,95 (m, 3H).

12. Példa

Biológiai aktivitás

A találmány szerinti izotiazolonszármazékok baktériumok és gombák ellen antimikrobiális hatásúnak bizonyultak. A vizsgálandó vegyületekből 13 000 ppm-es törzsoldatot készítünk dime-til-szulfoxidban, majd 26-szoros hígítással készítjük el az 500 ppm koncentrációjú kiindulási oldatot. Az 500 ppm-es kiindulási oldatból kétszeres hígítással készített hígítási sor alkalmazásával határozzuk meg a mikrobaellenes aktivitást pH = 7,0-es Trypticase Soy Broth tápközeg alkalmazásával. A mikrobaellenes hatás kimutatására alkalmazott teszt organizmusokat a 4. táblázatban soroljuk fel. Az 1-13. vegyületek teszt organizmusok elleni minimális gátló koncentrációját (MIC) az 5. táblázatban adjuk meg.

4. Táblázat

A mikroba ellenes tesztben

haszált mikroorganizmusok Használt rövidítés

neve	
Baktériumok	
Pseudomonas aeruginosa	Psae
Escherichia coli	Ecol
Staphylococcus aureus	Saur
Gomba	
Aspergillus niger	Anig

5. Táblázat

Az 1-13. vegyületek mikrobaellenes aktivitása (MIC, ppm)

A vegyület száma	Psae	Ecol	Saur	Anig
1.	8	0,5	0,5	4
2.	125	16	32	500
3.	32	1	2	1
4.	>500	64	32	4
5.	8	1	8	2
6.	64	125	64	16
7.	250	32	64	500
8.	32	8	8	16
9.	64	16	1	2
10.	64	8	4	125
11.	32	8	16	16
12.	500	125	32	32
13.	125	16	1,0	64

A találmányt a leírásban és a példákban részleteiben mutattuk be oly mértékben, hogy szakember meg tudja valósítani, ennek különféle módosításai és fejlesztései ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek - a képletben

R jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy

R és R₁ a közrezárt szénatomokkal együtt egy 5-7-tagú karbociklusos gyűrűt alkothatnak, amely adott esetben aromás lehet,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom, 1 - 18 szénatomos alkil-, 2 - 18 szénatomos alkenil-, 2 - 18 szénatomos alkinil-, 4 - 8 szénatomos cikloalkil- vagy 4 - 8 szénatomos cikloalkenil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, 4 - 7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, 5 - 7 szénatomos cikloalkenilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicssoporttal, nitro-, merkaptó- vagy acil-amino-csoporttal helyettesített lehet, továbbá 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy 6 - 10 szénatomos aril-alkil-csoport, amelyek adott esetben egy vagy több halogénatommal, metoxi-, nitro-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy karbonilcsoporttal helyettesítettek lehetnek.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R jelentése hidrogénatom, és R₁ jelentése hidrogén- vagy klóratom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R₂ jelentése metilcsoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R₃ jelentése hidrogénatom, metil-, pentil-, 2,5-dimetoxi-fenil- vagy 1,4-benzokinon-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó
 2-(3-oxo-butil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
 2-(3-oxo-butil)-4-izotiazolin-3-on,
 2-(3-oxo-oktil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
 2-(3-oxo-oktil)-4-izotiazolin-3-on,
 3-(5-klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
 3-(4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
 3-(4,5-trimetilén-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionaldehid,
 2-(1-metil-3-oxo-butil)-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
 2-[3-oxo-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-propil]-5-klór-4-izotiazolin-3-on,
 2-[3-(5-klór-4-izotiazolin-3-on-2-il)-propionil]-1,4-benzokinon,
 2-(3-oxo-1-butén-4-il)-5-klór-4-izotiazolin-3-on.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy mezőgazdasági szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmazó kompozíció.

7. Eljárás az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek előállítására - a képletekben R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az 1-5. igénypontokban megadott -, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű izotiazolt egy (IV) vagy (V) általános képletű α,β-telítetlen ketonnal vagy aldehiddel szerves oldószerben, adott esetben egy sav, előnyösen propionsav vagy p-toluol-szulfonsav jelenlétében reagáltatunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként etil-acetátot, toluolt, benzolt vagy xilolt alkalmazunk.

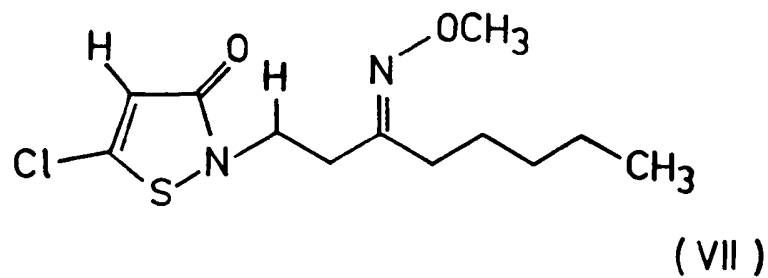
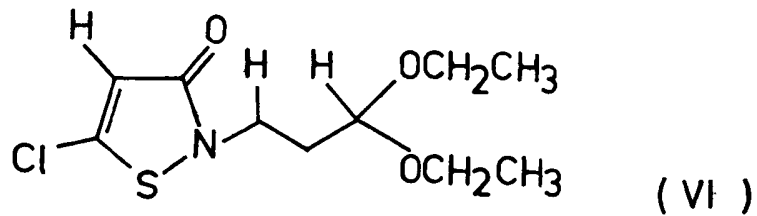
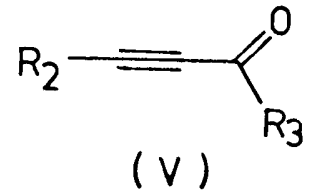
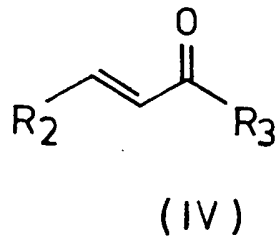
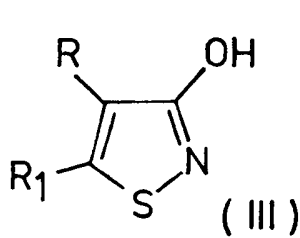
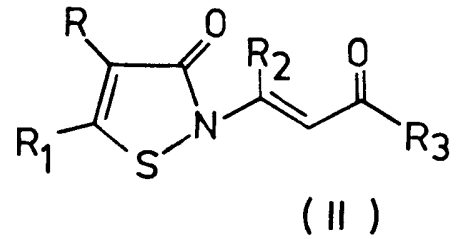
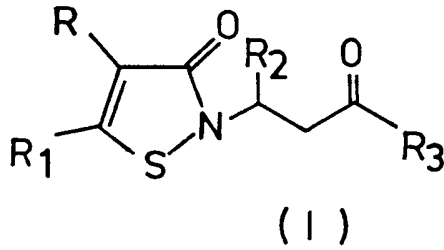
9. Eljárás mikroorganizmusok szaporodásának gátlására vagy megelőzésére egy ezekkel fertőzött vagy erre érzékeny helyen, azzal jellemezve, hogy az adott helyre az 1 - 6. igénypontok szerinti vegyületek vagy kompozíciók bármelyikét visszük mikrobicid szempontból hatékony mennyiségben, a mikróbák szaporodására káros hatással bíró mennyiségben.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy kompozíció alkalmazása mikrobicidként.

A meghatalmazott:

Válasz
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda
7.

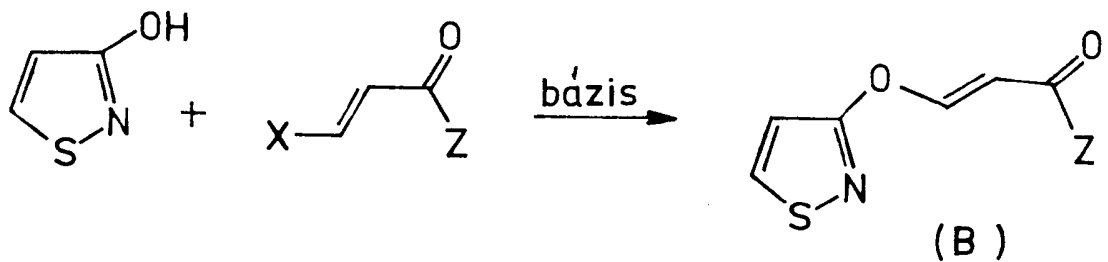
+2 rajz
Dun



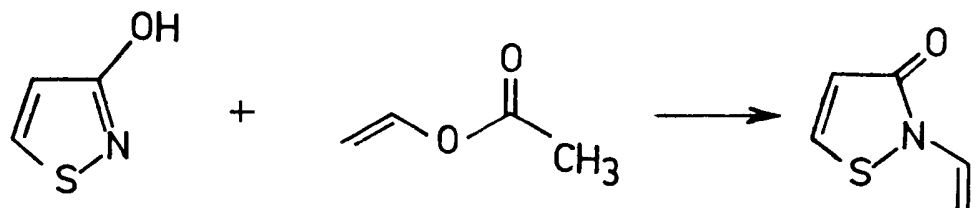
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

