



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142281

DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(51) Int. Cl.³ C 07 D 261/14
A 01 N 43/80
A 01 N 53/00

(21) Ansøgning nr. 2538/78 (22) Indleveret den 7. jun. 1978

(24) Løbedag 26. jul. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelseesskriftet offentliggjort den 6. okt. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
27. jul. 1973, 85339/73, JP

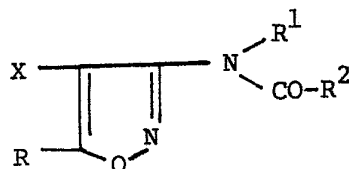
(71) SHIONOGI & CO. LTD., 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, JP.

(72) Opfinder: Hisajiro Yukinaga, 2-4-41, Kusatsu, Kusatsu-shi, Shiga Pref., JP: Shinzaburo Sumimoto, 2-126, Yuzato-cho, Higashisumiyoshi-ku, Osaka-shi, Osakā Pref., JP: Ichiro Ishizuka, 4-5-8, Tokiwadai, Toyono-cho, Toyono-gun, Osaka Pref., JP: Jitsuo Sugita, 619-6, Hatamachi, Ikeda-shi, Osaka Pref., JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Isoxazolderivater med herbicid virkning.

Den foreliggende opfindelse angår isoxazolderivater med herbicid virkning. De omhandlede isoxazolderivater er ejendommelige ved, at de har den almene formel (I):



hvori R betegner t-butyl, R¹ betegner hydrogen eller methyl, R² betegner (C₂-C₆)alkyl, (C₃-C₄)alkenyl eller cyclopropyl, og X betegner hydrogen eller halogen.

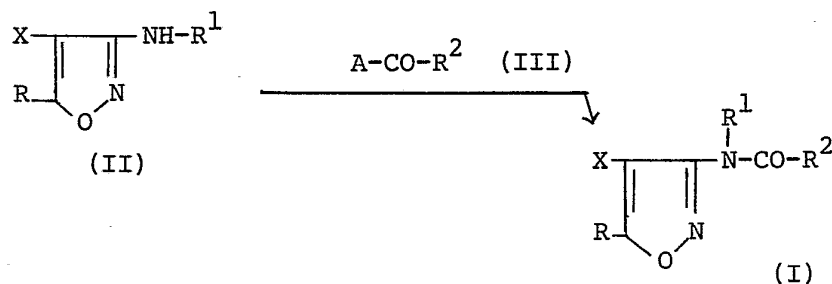
Blandt egnede alkylgrupper er ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl og hexyl. Alkenyl indbefatter allyl, isopropenyl, butenyl og butadienyl. Halogen kan f.eks. være chlor eller brom.

Fra USA-patentskrift nr. 3.547.940 kendes isoxazolderivater med herbicid virkning. Forbindelserne ifølge opfindelsen udmærker sig i forhold hertil, som det fremgår af de senere heri beskrevne sammenligningsforsøg, ved en langt kraftigere herbicid virkning.

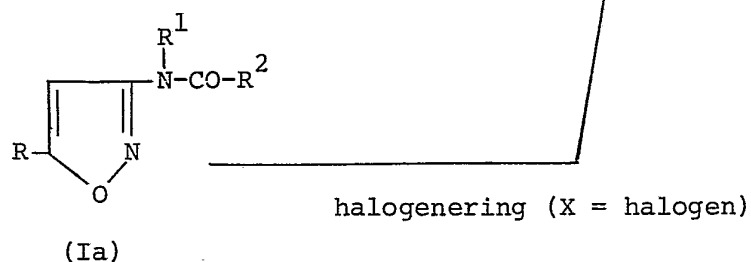
Isoxazol-derivaterne (I) ifølge den foreliggende opfindelse udviser fortræffelig herbicid aktivitet og har meget lav toxicitet over for mennesker, dyr og fisk. Det har også vist sig, at isoxazol-derivaterne (I) let dekomponeres eller nedbrydes i jorden efter tilførsel som herbicider.

Isoxazol-derivaterne (I) kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskemaer:

Første metode



Anden metode



hvor A betegner en rest af en reaktiv gruppe såsom halogen (f.eks. chlor, brom) eller ester (f.eks. tosyloxy, mesyloxy, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^2$), idet R, R^1 , R^2 og X har den ovenfor anførte betydning.

Første metode:

Amidet (I) kan fremstilles ved omsætning af en amin (II) med et acyleringsreagens (III) med eller uden base (f.eks. pyridin, triethylamin, natriumhydroxid) under tilstedeværelse eller i fravær af et inert opløsningsmiddel (f.eks. vand, methanol, benzen, diemthylformamid, dimethylsulfoxid) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Anden metode:

Halogenering af isoxazolet (Ia) kan gennemføres på konventionel måde. Isoxazolen (Ia) behandles med et halogeneringsmiddel (f.eks. chlor, brom, sulfurylchlorid) i et inert opløsningsmiddel (f.eks. eddikesyre, methylenchlorid, chloroform) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

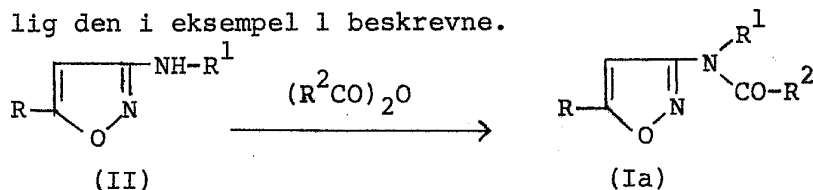
Praktiske eksempler på fremstillingen af isoxazol-derivaterne (I) i overensstemmelse med hver af de ovenfor anførte metoder illustreres i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Propionsyreanhydrid (5 ml) sættes til 3-amino-5-t-butylisoxazol (2,52 g), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 3 timer og henstår derefter natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældes i isvand (50 ml). De udfældede krystaller frafiltres og rystes med benzen. Benzenlaget vaskes med mættet vandigt natriumhydrogencarbonat og vand, to gange hver, tørres over vandfri natriumsulfat og inddampes til fjernelse af opløsningsmidlet. Remanensen omkrystalliseres fra cyclohexan til frembringelse af N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)propionamid (2,91 g) som farveløse krystaller, der smelter ved 95,0 til 96,0°C.

Eksempel 2 til 6

De efterfølgende produkter (Ia) fås ud fra de tilsvarende aminer (II) ved omsætning med det tilsvarende anhydrid, $(R^2CO)_2O$, ved fremgangsmåder lig den i eksempel 1 beskrevne.



TABEL I

Produkt (Ia)				
Eks.	R	R ¹	R ²	smp. eller kp.
2	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	67,0-68,5°C
3	t-Bu	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	96,5-97,5°C
4	t-Bu	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	72,0-73,5°C
5	t-Bu	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} $	123,0-124,0°C
6	t-Bu	CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} $	72,5°C/0,02 mm Hg

Forkortelserne i Tabel I har følgende betydning:

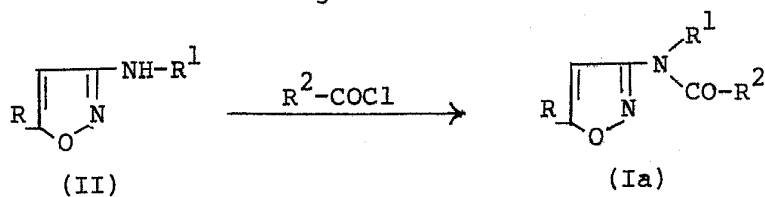
Bu (butyl), t- (tertiær), smp. (smeltepunkt), kp. (kogepunkt)

Eksempel 7

Til en opløsning af 3-amino-5-t-butylisoxazol (2,80 g) i pyridin (10 ml) sættes dråbevis isobutyrylchlorid (2,34 g), idet blandingen holdes ved en temperatur under 10°C. Reaktionsblandingen omrøres under køling i 30 minutter og ved stuetemperatur i 1 time og inddampes til fjernelse af pyridinen. Remanensen blandes med 5% saltsyreopløsning (40 ml) og rystes med methylenchlorid. Methylenchloridlaget fraskilles, vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonat og vand, tørres over vandfri natriumsulfat og inddampes til fjernelse af methylenchloridet. Remanensen kromatograferes på en søjle af silikagel og omkrystalliseres fra n-hexan til frembringelse af N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-isobutyramid (3,85 g) som farveløse nåle, der smelter ved 123,0 til 124,0°C.

Eksempel 8 til 19

De enkelte omsætninger gennemføres som i eksempel 7 til frembringelse af følgende produkter (Ia):



TABEL II

Produkt (Ia)				
Eks.	R	R ¹	R ²	smp. eller kp.
8	t-Bu	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	133,5-135,0°C
9	t-Bu	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{array}$	96,5-97,5°C
10	t-Bu	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{-CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	146,0-147,0°C
11	t-Bu	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	72,5°C/0,02 mm Hg
12	t-Bu	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	111-116°C/0,45 mm Hg (badtemp.)
13	t-Bu	CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	74°C/0,025 mm Hg
14	t-Bu	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	82°C/0,015 mm Hg
15	t-Bu	CH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃	30,5-32,0°C
16	t-Bu	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}$	70,5-71,5°C
17	t-Bu	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	97,0-98°C/0,27 mm Hg
18	t-Bu	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH} \\ \diagdown \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{array}$	74-77°C/0,02 mm Hg
19	t-Bu	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{-CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	95,0/0,14 mm Hg

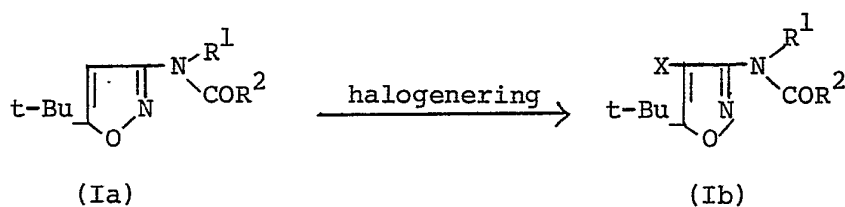
De i tabel II anvendte forkortelser er de samme, som er angivet ovenfor for tabel I

Eksempel 20

Methylenchlorid (20 ml) og sulfurylchlorid (5,40 g) sættes til N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropan-carboxamid (4,17 g) og tilbage-svales under opvarmning i 1,5 timer. Methylenchloridet og det uom-satte sulfurylchlorid afdampes under reduceret tryk. Remanensen kro-matograferes på en søjle af silikagel og omkrystalliseres fra benzen til frembringelse af N-(5-t-butyl-4-chlor-3-isoxazolyl)cyclopropan-carboxamid (4,10 g) som farveløse nåle, der smelter ved 129,5 til 131,0°C.

Eksempel 21 til 27

De enkelte omsætninger gennemføres som i eksempel 20 til frem-bringelse af følgende produkter (Ib):



TABEL III

Produkt (Ib)				
Eks.	X	R ¹	R ²	smp.
21	Cl	H	-CH ₂ CH ₃	88,0-89,0°C
22	Cl	H	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	96,5-97,5°C
23	Cl	H	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	99,0-100°C
24	Cl	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	80,0-81,5°C
25	Cl	H	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	92,0-93,0°C
26*	Br	H	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$	111,0-112,0°C
27	Cl	CH ₃	-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$	50,0-57,0°C

* Der anvendes brom og 1,2-dichlorethan.

Forsøg 1

a) Undersøgte forbindelser:

<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Forbindelse</u>
1	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)propionamid
2	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)isobutyramid
3	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-sec-valeramid
4	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)valeramid
5	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-2-methylvaleramid
6	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)hexanamid
7	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-2-methylhexanamid
8	N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropan- carboxamid
9	N-methyl-N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclo- propancarboxamid
10	PCP-Na (natrium-pentachlorphenoxid)
11	1-phenyl-3-(3-methyl-4-brom-5-isoxazolyl)- urinstof (USA-patent nr. 3.547.940).

b) Undersøgelsesmetode:

(1) Før-fremkomst-forsøg:

25 frø af en forsøgsplante udsædes i sandjord i et polyethylenbæger (diameter: 9 cm). Efter udsåning dækkedes frøene med sandjord til ca. 5 mm dybde, og en vandig suspension af en forsøgsforbindelse i en koncentration på 100 ppm tilførtes overfladen af sandjorden under anvendelse af "Tween 20" (varemærke for Atlas Powder Co.) som spredningsmiddel. Den tilførte mængde af forsøgsforbindelsen var 10 g/ar og 30 g/ar i vandig suspension (vand: 10 liter/ar), der tilførtes ved hjælp af en sprøjte. Administreringen foretoges ved 25°C i et væksthuse i naturligt sollys. Spiringsgraden vurderedes 3 uger efter tilførslen.

(2) Efter-fremkomst-forsøg:

Unge planter tilførtes en forsøgsforbindelse 10 dage efter udsåning. Administrering og vurdering gennemførtes som beskrevet ovenfor (1).

c) Vurderingsmetode:

Antallet af overlevende planter bestemtes med det blotte øje, hvorved man fik overlevelsesprocenten for de udsåede frø. Overlevelsesprocenten markeredes med seks grader på følgende måde:

<u>Overlevelsesforhold for undersøgt plante</u>	<u>Markering</u>
højest 10%	5
11-25%	4
26-50%	3
51-75%	2
76-90%	1
mindst 91%	0

d) Resultat:

TABEL IV

Forbindelse nr.	Tilført mængde (g/ar)	Herbicid aktivitet											
		Før-fremkomst-forsøg						Efter-fremkomst-forsøg					
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
1	10	0	0	0	4	4	1	0	0	0	5	4	5
	30	0	2	3	5	5	5	0	1	2	5	5	5
2	10	0	3	5	5	5	5	0	1	5	5	5	5
	30	0	4	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5
3	10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	30	0	3	4	4	4	1	0	0	5	5	5	3
4	10	0	0	2	2	2	2	0	1	4	3	4	5
	30	0	4	5	5	5	5	0	2	5	5	5	5
5	10	0	3	5	5	5	5	0	0	5	2	5	5
	30	0	5	5	5	5	5	0	3	5	5	5	5
6	10	0	0	2	3	1	1	0	1	5	5	3	3
	30	0	0	2	5	2	0	0	1	5	5	5	3
7	10	0	0	5	5	5	5	0	0	2	5	5	5
	30	0	4	5	5	5	5	0	0	2	5	5	5
8	10	0	5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5
	30	0	5	5	5	5	5	3	5	5	5	5	5
9	10	1	2	2	5	5	5	3	2	4	5	5	5
	30	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
10	10	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	2	5
	30	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	4	5
	50	0	2	2	0	5	5	0	0	4	2	5	5
11	10	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	30	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

De anvendte forkortelser har følgende betydning:

A (Triticum aestivum);B (Echinochloa crusgalli);C (Digitaria adscendens);D (Brassica campestris);E (Polygonum longisetum);F (Amaranthus retroflexus).

Amiderne (I) (forbindelse nr. 1 - 9) viser således næsten ingen herbicid aktivitet over for Triticum aestivum, men viser fortræffelig og selektiv herbicid aktivitet over for Echinochloa crusgalli, Digitaria adscendens, Brassica campestris, Polygonum longisetum og Amaranthus retroflexus, og deres herbicide aktiviteter er langt kraftigere end aktiviteten af det i handelen værende herbicid, PCP-Na (forbindelse nr. 10) og forbindelsen ifølge USA-patent nr. 3.547.940 (forbindelse nr. 11).

Forsøg 2

Toxiciteten af N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)isobutyramid undersøgtes på Oryzias latipes og fandtes at være lav i sammenligning med toxiciteten af det i handelen tilgængelige PCP-Na.

Forsøg 3

Herbicid aktivitet over for Echinochloa crusgalli og Monochoria vaginalis under submerse rismarksbetingelser.

a) Undersøgte forbindelser:

Forbindelse nr.

- | | |
|---|--|
| 1 | N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-2-methylpentanamid |
| 2 | N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropancarboxamid |
| 3 | N-methyl-N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropancarboxamid |
| 4 | Propanil (kontrol) |

b) Undersøgelsesmetode:

I 2×10^{-4} ar af en Wagner-potte anbragtes rismarksjord, og vand ihældtes til en dybde på 3 cm. Der udsåedes 25 frø af en forsøgsplante. Forsøgsforbindelsen tilførtes Echinochloa crusgalli ved tidspunktet for før-fremkomst, 1-bladsstadiet, 2-bladsstadiet og 3-bladsstadiet og Monochoria vaginalis ved tidspunktet for før-fremkomst, koleoptilestadiet, 1-bladsstadiet og 2-bladsstadiet. Den tilførte mængde af en forsøgsforbindelse indbefattede 6,25 g, 12,5 g, 25 g, 50 g, 75 g og 100 g, alle pr. ar. Antallet af overlevende planter undersøgtes i sammenligning med antallet for ikke-behandlet område. Resultaterne opdelttes i seks grader for overlevelseshforholdet som i forsøg 1.

d) Resultat:

TABEL V

Forbindelse nr.	Tilført mængde (g/ar)	Echinochloa crusgalli				Monochoria vaginalis			
		PRE	1L	2L	3L	PRE	CO	1L	2L
1	6,25	2	1	1	0	0	4	3	3
	12,5	2	3	3	0	0	5	4	3
	25	2	5	5	0	0	5	5	4
	50	3	5	5	2	2	5	5	5
	75	5	5	5	2	3	5	5	5
	100	5	5	5	4	3	5	5	5
2	6,25	3	5	5	5	4	5	5	5
	12,5	5	5	5	5	5	5	5	5
	25	5	5	5	5	5	5	5	5
	50	5	5	5	5	5	5	5	5
	75	5	5	5	5	5	5	5	5
	100	5	5	5	5	5	5	5	5
3	6,25	2	2	3	0	3	2	2	0
	12,5	4	5	5	2	5	5	5	1
	25	5	5	5	4	5	5	5	2
	50	5	5	5	5	5	5	5	5
	75	5	5	5	5	5	5	5	5
	100	5	5	5	5	5	5	5	5
4	6,25	0	0	0	0	0	2	1	1
	12,5	1	1	0	0	0	2	2	1
	25	3	2	1	0	0	2	2	2
	50	4	2	1	0	0	3	3	3
	75	4	3	2	0	2	4	3	3
	100	5	3	2	0	2	4	3	3

De anvendte forkortelser har følgende betydning:

PRE (før-fremkomst); 1L (1-bladsstadium); 2L (2-bladsstadium);
3L (3-bladsstadium); CO (koleoptilestadium).

d) Konklusion:

De omhandlede forbindelser (forbindelse nr. 1-3) udviste fortræffelig herbicid aktivitet over for Echinochloa crusgalli og Monochoria vaginalis under submerse rismarksbetingelser i sammenligning med et i handelen tilgængeligt herbicid, propanil.

Desuden iagttoges der for alle forsøgsforbindelser (forbindelse nr. 1-4) ingen eller så godt som ingen kemisk forgiftning over for risplanter.

De omhandlede isoxazolderivater (I) udviser fortræffelig herbicid aktivitet over for forskellige græsser ved lille tilførselsmængde. Disse forbindelser kan også anvendes som ikke-selektive eller selektive herbicider ved ændring af mængden, som tilføres. Herbiciderne indeholdende forbindelserne ifølge opfindelsen er almindeligvis anvendelige på forskellige afgrøder, inklusive hvede, byg, majs, gulerødder, jordnødder, ærter eller risplanter med henblik på at beskytte dem mod ugunstige ukrudtsplanter og græsser. De kan også tilføres sukkerrør, kartofler, sødkartofler, mentha, auberginer eller spansk peber efter udplantning af disse. Praktisk taget iagttoges der overhovedet ingen kemisk skade som resultat af indvirkningen af de foreliggende herbicider på disse afgrøder, idet sådanne virkninger, som iagttages, er så ringe, at de let kan overvindes. Desuden er de foreliggende herbicider helt uskadelige over for mennesker og husdyr, og de udviser også meget lav toxicitet over for fisk og skaldyr. Isoxazolderivaterne ifølge opfindelsen kan således anvendes som herbicider med en meget høj sikkerhedsgrad og udviser også en passende mængde restforbindelse, som forbliver i jorden efter deres anvendelse.

Herbicidpræparater, som omfatter en forbindelse i overensstemmelse med opfindelsen, og et fortyndingsmiddel, en bærer eller excipient, kan f.eks. fremstilles ved blanding af det virksomme isoxazolderivat (I) med et inert faststof eller en flydende bærer, eventuelt i kombination med et yderligere hjælpestof (f.eks. emulgatorer, stabilisatorer, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, spredningsmidler, penetreringsmidler eller befugtningsmidler), og omdannelse af den opnåede blanding til den ønskede præparatform (f.eks. emulsion, befugtelige pulvere, granulater, puddere eller piller). Eksempler på egnede bærere er faste bærere (f.eks. ler, talkum, diatoméjord eller bentonit) og flydende bærere (f.eks. vand, alkoholer, acetone, benzen, toluen, xylen, opløsningsnaphtha eller cyclohexan).

Herbicidpræparaterne kan også indeholde og forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes sammen med jordbrugskemikalier (f.eks. insekticider, fungicider eller et andet herbicid), gødningsstoffer (f.eks. ammoniumsulfat eller urinstof) eller jordbehandlingsmidler.

For nærværende foretrukne præparater indeholdende forbindelser ifølge opfindelsen illustreres i de efterfølgende eksempler.

Eksempel A

N-methyl-N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropancarboxamid (10 vægtdele), "Sorpel" (reg. varemærke tilhørende Toho Chemical Industry, Co., Ltd.) (10 vægtdele), cyclohexan (20 vægtdele) og opløsningsnaphtha (60 vægtdele) blandes, hvorved der opnås en emulsion.

Eksempel B

N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)isobutyramid (50 vægtdele), calciumligninsulfonat (3 vægtdele), "Sorpel" (reg. varemærke tilhørende Toho Chemical Industry, Co., Ltd.) (3 vægtdele) og diatomjord (44 vægtdele) blandes og pulveriseres, hvorved der fås et befugteligt pulver.

Eksempel C

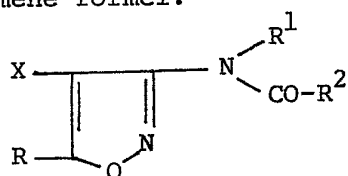
N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)-2-methylvaleramid (5 vægtdele) og ler (95 vægtdele) blandes og pulveriseres, hvorved der opnås et pudder.

Eksempel D

N-(5-t-butyl-3-isoxazolyl)cyclopropancarboxamid (5 vægtdele), calciumligninsulfonat (5 vægtdele), bentonit (3 vægtdele) og ler (60 vægtdele) blandes, pulveriseres, blandes med vand, æltes, granuleres og tørres, hvorved der opnås granuler.

P a t e n t k r a v

Isoxazolderivater med herbicid virkning, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel:



hvor R betegner t-butyl, R^1 betegner hydrogen eller methyl, R^2 betegner (C_2-C_6) alkyl, (C_3-C_4) alkenyl eller cyclopropyl, og X betegner hydrogen eller halogen.

Fremdragne publikationer:

USA patent nr. 3547940.