

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144526 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

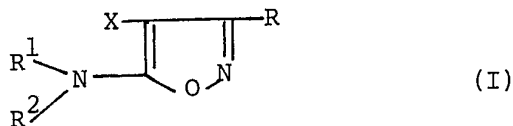
- (21) Ansøgning nr. 4435/75 (51) Int.Cl.³ C 07 D 261/14
(22) Indleveringsdag 1. okt. 1975 A 01 N 47/08
(24) Løbedag 1. okt. 1975
(41) Alm. tilgængelig 5. apr. 1976
(44) Fremlagt 22. mar. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 4. okt. 1974, 114839/74, JP

(71) Ansøger SHIONOGI & CO. LTD., Osaka, JP.

(72) Opfinder Hisajiro Yukinaga, JP: Shinzaburo Sumimoto, JP: Ichiro
Ishizuka, JP: Jitsuo Sugita, JP.
(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Herbicide 3-alkylisoxazolderiva-
ter og salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3-alkylisoxa-
zolderivater med den almene formel:



hvori R betegner i α -stillingen forgrenet C₃₋₆ alkyl, R¹ betegner

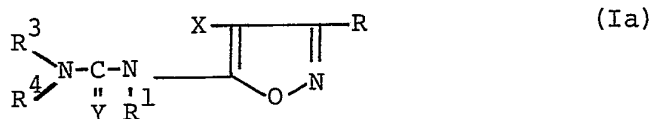
DK 144526 B

hydrogen eller C₁₋₃ alkyl, R² betegner gruppen $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C}-\text{N} \\ \parallel \\ \text{Y} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$, hvori R³ og R⁴ hver for sig betegner hydrogen, C₁₋₆ alkyl eller C₁₋₆alkoxy, og Y betegner oxygen eller svovl, eller gruppen -CO-Y-R⁵, hvori R⁵ betegner C₁₋₃alkyl, og Y er som defineret ovenfor, og X betegner hydrogen, halogen eller C₁₋₆ alkyl, og herbicid aktive salte deraf.

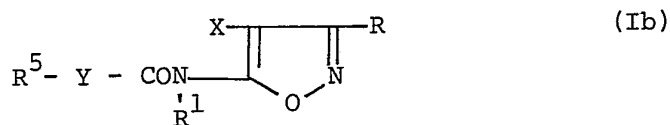
Fra beskrivelsen til USA patenter nr. 3.547.940 og 3.743.498 er det kendt, at visse 3-methyl-5-isoxazolyl-urinstof- og 3-ethyl-5-isoxazolylurinstofderivater besidder herbicid aktivitet.

Ved undersøgelser af den herbicide aktivitet af forskellige isoxazolderivater har det nu vist sig, at isoxazol-derivaterne (I) med i α -stillingen forgrenet C₃₋₆alkyl i 3-stillingen udviser langt stærkere herbicid aktivitet end de nævnte kendte urinstofderivater, samtidig med at toksiciteten over for mennesker, husdyr, fjerkræ, fisk og skaldyr er meget lille, ligesom de let nedbrydes i jorden.

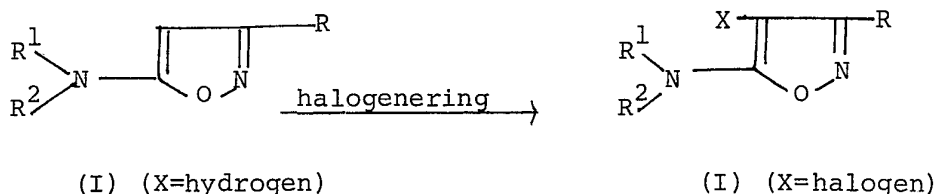
3-alkylisoxazol-derivaterne (I) ifølge den foreliggende opfindelse omfatter to typer forbindelser (urinstof-typen og carbamat-typen). Urinstof-typen har formlen:



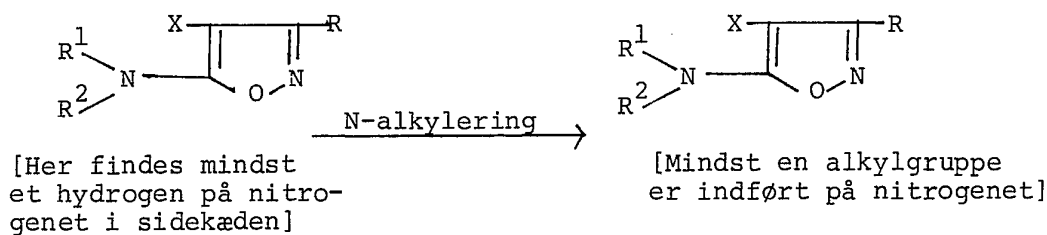
hvori R, R¹, R³, R⁴, X og Y hver for sig er som defineret ovenfor, og carbamat-typen har formlen:



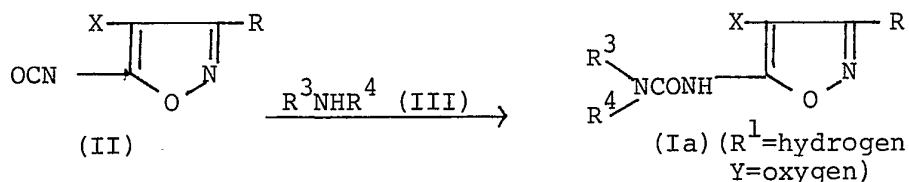
hvori R, R¹, R⁵, X og Y hver for sig er som defineret ovenfor. Disse isoxazol-derivater (I), (Ia) og (Ib) kan fremstilles efter følgende reaktionsskemaer:

Metode 1

Denne metode består i halogenering i 4-stillingen af isoxazolringen f.eks. chlorering, bromering, og iodering. Disse reaktioner udføres på konventionel måde under anvendelse af almindelige halogeneringsmidler, katalysatorer, opløsningsmidler og temperaturbetingelser.

Metode 2

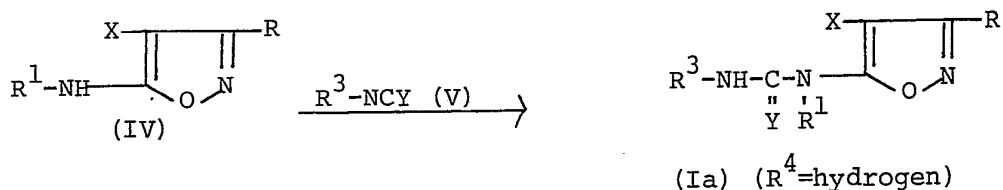
Denne metode består i alkylering af det aktive nitrogen i sidekæden. Almindelige N-alkyleringsmidler kan generelt benyttes. F.eks. kan til methylering benyttes methylhaløgenid (f.ex. methylbromid, methyljodid), dimethylsulfat, diazomethan, organiske sulfonsyreestere (f.eks. methylmethansulfonat, methyltoluensulfonat), en blanding af formaldehyd og myresyre eller en blanding af formaldehyd og et reduktionsmiddel. N-alkyleringen kan udføres på konventionel måde.

Metode 3

Denne metode kan udføres ved at omsætte 5-isoxazolylisocyanatet (II) med aminen (III) i et inert opløsningsmiddel (f.eks. benzen, toluen,

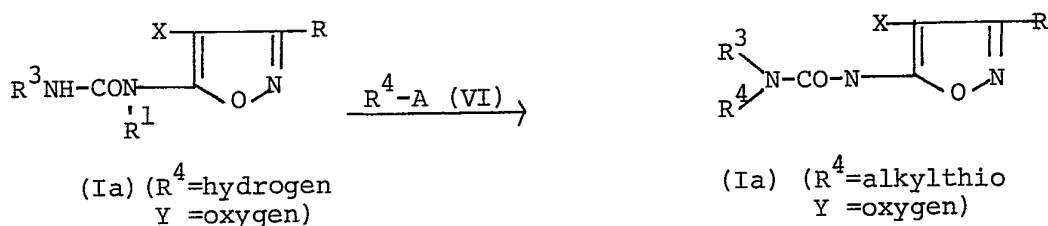
dioxan, diglym, dimethylformamid) ved stuetemperatur eller under køling eller under opvarmning, om nødvendigt i tilstedeværelse af en basisk katalysator (f.eks. pyridin, triethylamin).

Metode 4



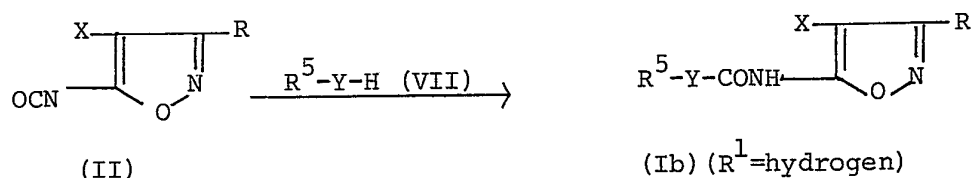
Denne metode kan udføres ved at omsætte aminen (IV) med isocyanatet eller isothiocyanatet (V). Reaktionen udføres som ved metode 3.

Metode 5

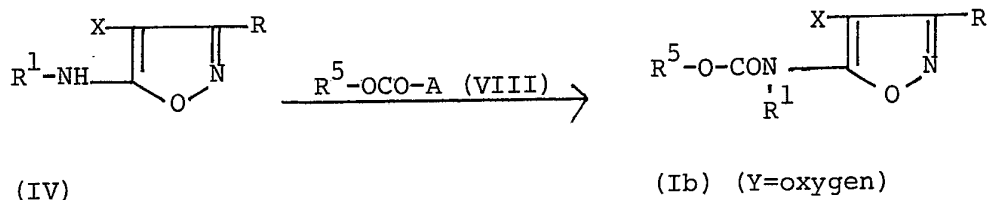


hvor A betegner en reaktiv gruppe (f.eks. halogen eller en esterrest). Denne metode udføres ved at behandle urinstoffet (Ia) indeholdende et aktivt nitrogenatom med reagentet (VI), som f.eks. kan være et alkylsulfenylhalid, i et egnet opløsningsmiddel (f.eks. pyridin, benzen) ved stuetemperatur eller under køling.

Metode 6



Metoden udføres ved at omsætte 5-isoxazolyllisocyanatet (II) med alkoholen eller mercaptanen (VII). Reaktionen udføres som ved metode 3.

Metode 7

Denne metode udføres ved at omsætte 5-isoxazolyllaminen (IV) med et reaktivt derivat (f.eks. halogenid, ester) af kulsyre (VIII) under tilstedeværelse af en base (f.eks. pyridin, triethylamin) eventuelt i et inert opløsningsmiddel (f.eks. dimethylformamid, chloroform, tetrahydrofuran, benzen) ved stuetemperatur eller under opvarmning.

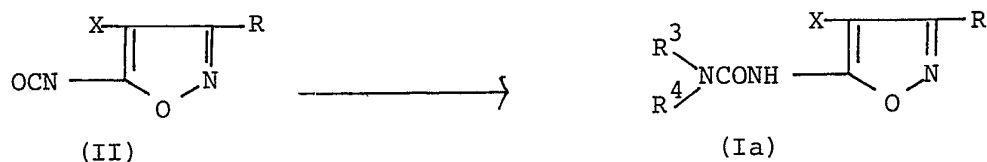
Fremstillingen af de omhandlede isoxazolderivater (I) belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Til en opløsning af 3-t-butyl-5-isoxazolyllisocyanat (2,84 g) i toluen (51 ml) sættes methylamin (1,58 g) ved stuetemperatur. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer og derefter ved 50°C i 4 timer. Reaktionsblandingen inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra ethylacetat, hvorved fås 1-methyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyll)urinstof (2,80 g) som krystaller, der smeltede ved 195,0 - 196,0°C (dekomponering). Udbyttet er 83,6%.

Eksempler 2 - 8

Under anvendelse af følgende udgangsmaterialer (II) udføres reaktionerne som i eksempel 1, hvorved de tilsvarende produkter (Ia) fås.



Tabel 1

Eksempel nr.	II R	3 R	4 R	Ia Smp.
2	i-Pr	H	Me	163,0-164,0
3	i-Pr	Me	Al	51,5-52,5
4	i-Pr	Me	Met	80,0-81,0
5	t-Bu	H	H	176,0-177,0(d)
6	t-Bu	Me	Me	125,5-126,0
7	t-Bu	Me	Bu	86,0-87,0
8	t-Bu	Me	Met	105,5-106,0

Bemærkning: Forkortelserne i tabellen har følgende betydninger: H (hydrogen), Me (methyl), Pr (propyl), Bu (butyl), Met (methoxy), Al (allyl), i- (iso), t- (tertiær-), smp. (smeltepunkt °C).

Eksempel 9

En blanding af 3-t-butyl-5-methylaminoisoxazol (2,16 g) og methylisocyanat (1,04 g) opvarmes til 80°C i et tilsmeltet rør i 13 timer. Derefter tilsættes methylisocyanat (0,40 g), og den fremkomne blanding opvarmes til 80°C i 9 timer. Reaktionsblandingen kromatograferes på en søjle af silicagel, hvorved der fås 1,3-dimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)-urinstof (2,56 g). Udbyttet er 86,3%. IR: 1700, 1598 cm⁻¹ (CCl₄).

Eksempel 10

Til en opløsning af 3-t-butyl-5-isoxazolylisocyanat (11,63 g) i toluen (154 ml) sættes methanol (20 ml) og triethylamin (3 dråber), og den fremkomne blanding omrøres ved 80°C i 3 timer. Reaktionsblandingen inddampes, for at fjerne lavtkogende stoffer, og remanensen omkrystalliseres fra n-hexan, hvorved fås methyl-3-t-butyl-5-isoxazolylcarbammat (12,17 g) som krystaller, der smelter ved 86,5 - 87°C.

Eksempel 11

Under anvendelse af 3-t-butyl-5-isoxazolylisocyanat og methylmercaptan udføres reaktionen som i eksempel 10, hvorved der fås S-methyl-3-t-butyl-5-isoxazolyllthiocarbamat som krystaller, der smelter ved 104,0 til 105,5°C.

Eksempel 12

Til en opløsning af natrium (0,42 g) i methanol (12 ml) sættes en opløsning af methyl 3-t-butyl-5-isoxazolyllcarbamat (3,47 g) i methanol (5,5 ml), og den fremkomne blanding omrøres ved stuetemperatur i 10 minutter. Reaktionsblandingen inddampes under reduceret tryk for at fjerne methanolen. Remanensen tilsættes benzen, som igen fjernes ved inddampning. Remanensen tilsættes igen benzen (27 ml), og dimethylsulfat (2,32 g) tilsættes dråbevis. Den fremkomne blanding omrøres ved stuetemperatur i 1 time og koges derefter under tilbagesvaling i 1 time. Efter afkøling filtreres reaktionsblandingen for at fjerne bundfaldet. Filtratet vaskes med vandig natriumbicarbonat og vand i denne rækkefølge, tørres med vandfri natriumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra cyclohexanon, hvorved fås methyl-N-methyl-3-t-butyl-5-isoxazolyllcarbamat (3,41 g) som krystaller, der smelter ved 70,5 til 71,5°C. Udbyttet er 91,8%.

Eksempel 13

Ved omsætning af 1,1-dimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyll)urinstof med methyljodid i dimethylformamid i nærværelse af natriumhydrid fås 1,1,3-trimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyll)urinstof som krystaller, der smelter ved 72,0 til 73,0°C.

Eksempel 14.

Til en blanding af 1,1-dimethyl-(3-t-butyl-5-isoxazolyll)urinstof (0,70 g), vandfri natriumacetat (0,30 g) og iseddike (3,3 ml), sættes dråbevis brom (0,53 g) i løbet af 10 minutter under isafkøling og omrøring, og den fremkomne blanding omrøres i 15 minutter. Reaktionsblandingen hældes i isvand (30 ml) og udrystes med methylenchlorid. Den organiske fase vaskes med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og vand i nævnte rækkefølge og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra benzen, hvorved fås 1,1-dimethyl-3-(3-t-butyl-4-brom-5-isoxazolyll)urinstof (0,96 g) som krystaller, der smelter ved 175,5 til 176,5°C (dekomponering).

Eksempel 15

Til en opløsning af methyl-3-t-butyl-5-isoxazolylcarbammat (2,56 g) i methylenchlorid (13 ml) sættes dråbevis sulfurylchlorid (1,81 g), og den fremkomne blanding koges under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen inddampes, hvorved fås methyl-3-t-butyl-4-chlor-5-isoxazolylcarbammat (3,08 g) i form af en olie. IR: 1748, 1642 cm^{-1} (CCl_4).

Eksempel 16

Under anvendelse af 1-methyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof udføres reaktionen som i eksempel 16, hvorved 1-methyl-3-(3-t-butyl-4-chlor-5-isoxazolyl)urinstof fås som krystaller, der smelter ved 169,0 til 170,5°C (dekomponering).

Eksempel 17

En blanding af 3-t-butyl-5-aminoisoxazol (2,07 g), methylisothiocyanat (1,40 g) og triethylamin (3 dråber) opvarmes til 75°C i 72 timer. Reaktionsblandingen kromatograferes på en søjle af silicagel, hvorved 1-methyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)thiourinstof (1,66 g) fås som en olie. IR: 1622 cm^{-1} (CCl_4).

Isoxazolderivaterne (I) ifølge opfindelsen udviser en yderst god herbicid virkning overfor forskellige græsser ved en lav dosis, og de kan anvendes som non-selektive eller selektive herbicider ved ændring af den anvendte dosis af den aktive forbindelse. Herbiciderne ifølge opfindelsen kan anvendes generelt ved forskellige afgrøder, herunder hvede, byg, majs, gulerod, jordnød, ærter eller ris. De kan anvendes på sukkerrør, kartofler, søde kartofler, mynte, ægplante eller spansk paprika efter plantning. Forbindelserne ifølge opfindelsen bevirker ingen eller næsten ingen kemiske beskadigelser på disse afgrøder. Eventuelle beskadigelser er under alle omstændigheder så lette, at planten let kommer over dem. Forbindelserne er uskadelige overfor mennesker, husdyr

og fjerkræ og har en meget lav giftvirkning overfor fisk og skaldyr. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er derfor meget sikre og udviser en passende residualgrad i jorden.

Herbicid-præparater indeholdende forbindelser ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at blande det aktive isoxazol-derivat (I) med et egnet inert fast eller flydende bæremiddel, og eventuelt andre hjælpestoffer (f.eks. emulgeringsmidler, stabilisatorer, dispergeringsmidler, suspensionsmidler, spredemidler, indtrængningsmidler, befugtningsmidler) og omdanne den fremkomne blanding til den ønskede slags præparat (f.eks. emulsioner, befugteligt pulver, granula, puddere, piller). Eksempler på bæremidler er et fast bæremiddel (f.eks. ler, talkum, diatoméjord, bentonit) og et flydende bæremiddel (f.eks. vand, alkoholer, acetone, benzen, toluen, xylene, naphtha, cyclohexan).

Isoxazolderivaterne ifølge den foreliggende opfindelse kan også anvendes sammen med landbrugskemikalier (f.eks. insekticider, fungicider, andre herbicider), gødningsstoffer (f.eks. ammoniumsulfat, urinstof) eller jordbehandlingsmidler.

Den herbicide virkning af de omhandlede isoxazolderivater illustreres i følgende eksperimentelle eksempel.

Eksperimentelt eksempel

a) AFPRØVEDE FORBINDELSER:

Forbindelse nr.	Navn
1	1-methyl-1-butyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
2	1-methyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
3	1,1-dimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
4	1,1,3-trimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
5	1,3-dimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
6	1-methyl-1-methoxy-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof
7	1-methyl-1-methoxy-3-(3-i-propyl-5-isoxazolyl)urinstof
8	methyl-N-(3-t-butyl-4-chlor-5-isoxazolyl)carbamat
9	1-methyl-3-(3-t-butyl-4-chlor-5-isoxazolyl)urinstof
10	1,1-dimethyl-3-(3-t-butyl-4-brom-5-isoxazolyl)urinstof
11	PCP-Na (natriumpentachlorphenoxid) (kommercielt tilgængeligt herbicid)
12	1-phenyl-3-(3-methyl-4-brom-5-isoxazolyl)urinstof (forbindelse beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.547.940)

b) AFPRØVNINGSMETODE:

(1) Afprøvning før tilsynekomst:

I et polyethylenbæger (diameter: 9 cm), hvor der var anbragt sandet jord, blev sået 25 frø af hver slags afprøvet plante. Efter såning dækkedes frøene med sandet jord i en tykkelse på ca. 5 mm og kort efter spredtes en vandig opslæmning af den afprøvede forbindelse i en koncentration på 100 dpm ud over overfladen af den sandede jord. Dosen af den anvendte forbindelse var 10 g/ar og 30 g/ar, og den vandige opslæmning (fortynding i vand : 10 liter/ar) spredtes med en spredner. Forsøget udførtes ved 25°C i et væksthuis i naturligt sollys. Spiringsgraden målt 3 uger efter anvendelse.

(2) Afprøvning efter tilsynekomst:

Som ved afprøvningen før tilsynekomst anvendtes den afprøvede forbindelse på unge planter 10 dage efter såning. Spredning og måling udførtes som beskrevet ovenfor.

c) VURDERING:

Resultaterne indsamledes ved at observere planten med det blotte øje efter anvendelse af herbicidet og beregne brøkdelen af levende planter tre uger senere. Ved vurderingen inddeltes der i 6 grupper efter overlevelsesprocenten som følger:

<u>Overlevelsesprocent af den afprøvede plante</u>	<u>Betegnelse</u>
Ikke over 10%	5
11-25%	4
26-50%	3
51-75%	2
76-90%	1
91-100%	0

d) RESULTATER:

Tabel 2

Forbin- delse nr.	Anvendel- sesdosis (g/ar)	Herbicid virkning											
		Afprøvning før tilsynekomst						Afprøvning efter tilsynekomst					
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
1	10	0	3	3	5	5	5	0	3	3	5	5	5
	30	0	5	3	5	5	5	0	5	5	5	5	5
2	10	0	0	2	4	3	5	0	2	3	5	5	5
	30	0	2	4	5	5	5	0	3	5	5	5	5
3	10	0	1	4	5	5	5	1	3	4	5	5	5
	30	1	3	5	5	5	5	1	5	5	5	5	5
4	10	0	1	2	5	5	3	0	0	0	5	5	5
	30	0	1	3	5	5	4	0	1	2	5	5	5
5	10	0	2	5	5	5	5	0	3	3	5	5	5
	30	0	3	4	5	5	5	0	5	5	5	5	5
6	10	0	3	5	5	5	5	0	2	2	5	5	5
	30	0	5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5
7	10	0	0	3	2	5	5	0	0	1	5	4	5
	30	0	3	5	5	5	5	0	2	3	5	5	5
8	10	0	0	0	4	4	4	0	0	0	2	2	5
	30	0	1	2	5	5	5	0	1	1	5	5	5
9	10	0	2	4	5	5	5	0	0	2	5	1	4
	30	0	2	5	5	5	5	0	1	2	5	3	5
10	10	0	0	0	4	0	4	0	1	1	5	4	5
	30	0	1	1	5	5	5	0	1	1	5	5	5
11	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
12	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

Bemærk: De anvendte forkortelser har følgende betydninger:

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

Følgelig udviser forbindelserne ifølge opfindelsen (forbindelser nr. 1-10) næppe alle herbicid-virkning overfor Triticum aestivum men udviser generelt en yderst god og selektiv herbicid-virkning overfor Echinochloa crusgalli, Digitaria adscendens, Brassica campestris, Polygonum longisetum og Amaranthus retroflexus og er langt mere virkningsfuld end PCP-Na (forbindelse nr. 11), et kommercielt tilgængeligt herbicid og 1-phenyl-3-(3-methyl-4-brom-5-isoxazolyl)urinstof (forbindelse nr. 12) beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.547.940.

Fremstilling af herbicid-præparater indeholdende isoxazol-derivater ifølge opfindelsen illustreres i de følgende eksempler.

Eksempel A

1-methyl-1-butyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof (10 vægtdele), "Sorpol" (registreret varemærke; fremstillet af Toho Chemical Industry, Co., Ltd.) (10 vægtdele), cyclohexanon (20 vægtdele) og naphtha (60 vægtdele) blandes og opløses, hvorved der fås en emulsion.

Eksempel B

1,1,3-trimethyl-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof (50 vægtdele), calciumligninsulfonat (3 vægtdele), "Sorpol" (registreret varemærke; fremstillet af Toho Chemical Industry, Co., Ltd.) (3 vægtdele) og diatoméjord (44 vægtdele) blandes og pulveriseres, hvorved der fås et befugteligt pulver.

Eksempel C

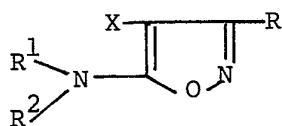
1-methyl-1-methoxy-3-(3-t-butyl-5-isoxazolyl)urinstof (5 vægtdele) og ler (95 vægtdele) blandes og pulveriseres, hvorved der fås et pulver.

Eksempel D

1-methoxy-1-methoxy-3-(3-i-propyl-5-isoxazolyl)urinstof (5 vægtdele), calciumligninsulfonat (5 vægtdele), bentonit (30 vægtdele) og ler (60 vægtdele) blandes og pulveriseres, blandes med vand, æltes, granuleres og tørres, hvorved der fås et granulat.

PATENTKRAV

Herbicide 3-alkylisoxazolderivater, K E N D E T E G N E T ved, at de har den almene formel:



hvori R betegner i α -stillingen forgrenet C₃₋₆ alkyl, R¹ betegner hydrogen eller C₁₋₃ alkyl, R² betegner gruppen $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C-N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{Y} \quad \text{R}^4 \end{array}$, hvori R³ og R⁴ hver for sig betegner hydrogen, C₁₋₆ alkyl eller C₁₋₆ alkoxy, og Y betegner oxygen eller svovl, eller gruppen -CO-Y-R⁵, hvori R⁵ betegner C₁₋₃ alkyl, og Y er som defineret ovenfor, og X betegner hydrogen, halogen eller C₁₋₆ alkyl, og herbicid aktive salte deraf.

Fremdragne publikationer:
