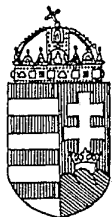


(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 539 B

(21) A bejelentés száma: 1027/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 03. 03.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 38 07 232 1988. 03. 05. DE

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 01 N 43/74

A 01 N 43/06  
C 07 D 263/38  
C 07 D 277/42  
C 07 D 263/46  
C 07 D 263/48  
C 07 D 277/34  
C 07 D 277/36

(40) A közzététel napja: 1990. 04. 30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 05. 28. SZKV 92/05

(72) Feltalálók:

dr. Kleefeld, Gerd, Düsseldorf (DE)  
dr. Klausener, Alexander, Stolberg (DE)  
dr. Krämer, Wolfgang, Burscheid (DE)  
dr. Brandes, Wilhelm, Leichlingen (DE)  
dr. Dutzmann, Stefan, Düsseldorf (DE)  
dr. Hänssler, Gerd, Leverkusen (DE)

(73) Szabadalmaz:

Bayer Ag., Leverkusen (DE)

(54) **Hatóanyagként szubsztituált akrilsavészter-származékokat tartalmazó fungicid készítmény és eljárás a hatóanyagok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány hatóanyagként új, szubsztituált akrilsavészter-származékokat tartalmazó fungicid hatású készítményekre, valamint a hatóanyagok előállítására vonatkozik. A hatóanyagok (I) általános képletében

R<sup>1</sup> jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal és/vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen vagy nitrocsoporttal vagy ciklohexilcsoporttal szubsztituált; adott esetben halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált difenilcsoport; adott esetben halogénatommal vagy halogénatommal és 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszeresen, illetve kétszeresen szubsztituált 1- vagy 2-naftilcsoport; 5-indanilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

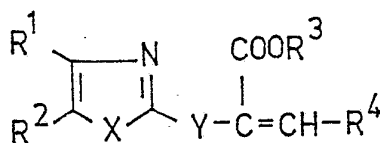
R<sup>4</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy -N-R<sup>6</sup> kép-

letű csoport, amelyben R<sup>6</sup> 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fenilcsoportot vagy az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó fenilalkilcsoportot jelent.

A vegyületeket analóg eljárással állítják elő.



(I)

A találmány hatóanyagként új, szubsztituált akrilsavésztereket tartalmazó fungicid készítményekre és a hatóanyagok előállítására vonatkozik.

Ismert, hogy egyes szubsztituált akrilsavészter-származékok – így például a 2-(2-benzoil-pirrolil)-3-metoxi-akrilsav-metilészter, a 2-(2-benziloxi-fenil)-3-metoxi-akrilsav-fenilészter vagy a 2-(2-metil-fenil)-3-metoxi-akrilsav-metilészter fungicid hatással rendelkeznek (lásd például a 206 523 és 178 816 számú európai szabadalmi leírásokat, valamint a 3 519 282 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratot.)

E vegyületek hatása azonban, különösen kis koncentrációk és felhasználási mennyiségek esetén nem minden alkalmazási területen kielégítő.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű új, szubsztituált akrilsavészter-származékok kiváló fungicid hatással rendelkeznek. Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen vagy nitrocsoporttal vagy ciklohexilcsoporttal szubsztituált; adott esetben halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált difenilcsoport; adott esetben halogénatommal vagy halogénatommal és 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal egyszeresen, illetve kétszeresen szubsztituált 1 vagy 2-naftilcsoport; 5-indanilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>4</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkoxycsoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy –N–R<sup>6</sup> kép-

letű csoport, amelyben R<sup>6</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot, fenilcsoportot vagy az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó fenilalkilcsoportot jelent.

A találmány egyaránt vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek tiszta geometriai izomer alakjainak, valamint ezen izomerek bármilyen arányú keverékének az előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) általános képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és Y jelentése a fenti és M hidrogénatomot vagy alkálifémiont jelent – egy (III) általános képletű alkilezőszerrel – a (III) általános képletben R<sup>4</sup> jelentése a fenti, és E<sup>1</sup> elektronfelvívő kilépőcsoportot jelent – adott esetben hígítószer és adott esetben a reakciót elősegítő anyag jelenlétében reagáltatunk.

A találmány szerint előállított új, (I) általános képletű szubsztituált akrilsavészter-származékok meglepő módon lényegesen kedvezőbb fungicid hatással rendelkeznek, mint a technika jelenlegi állása szerint ismert akrilsavészter-származékok, például a 2-(2-benzoil-pirrolil)-3-metoxi-akrilsav-metilészter, a 2-(2-benziloxi-fenil)-3-metoxi-akrilsav-fenilészter vagy a 2-(2-metil-fenil)-3-metoxi-akrilsav-metilészter, amelyek ké-

miai és hatástani szempontból közel állnak az (I) általános képletű vegyületekhez.

Ha a találmány szerinti eljárás során kiindulási anyagként például 2-[N-(4,3,4-diklór-fenil)-2-tiazolil]-N-(metil-amino)-3-hidroxi-akrilsav-metilészter és dimetilsulfátot alkalmazunk, a reakciót az A reakcióvázlattal szemléltethetjük.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagként szükséges (II) általános képletű hidroxil-akrilsavészter-származékokban M előnyös jelentése hidrogénatom.

A (II) általános képletű hidroxil-akrilsavészter-származékok részben ismertek (lásd például a 61 425 számú európai szabadalmi leírást).

Mindaddig ismeretlenek a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y és M jelentése a fentiekben meghatározott; a 2-[4,5-bisz(4-metoxi-fenil)-2-tiazolil-tio]-3-hidroxi-akrilsav-etil-észter kivételével.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – amelyben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X és Y jelentése a fentiekben meghatározott, azonban a 2-[4,5-bisz(4-metoxi-fenil)-2-tiazolil-tio]-ecetsav-etil-észter kivételével – egy (X) általános képletű hangyasavészterrel – ahol R<sup>9</sup> alkilcsoportot, előnyösen metil- vagy etilcsoportot jelent – adott esetben hígítószer, előnyösen dimetil-formamid, és adott esetben a reakciót elősegítő bázisos anyag, például nátrium-hidrid jelenlétében –20°C és 50°C közötti hőmérséklet-tartományban reagáltatunk.

A (X) általános képletű hangyasavészterek a szerves kémiában általánosan ismert vegyületek.

A (III) általános képletben E<sup>1</sup> jelentése az alkilezőszerek esetében szokásos kilépőcsoport, például adott esetben szubsztituált alkil-, alkoxi- vagy aril-szulfonil-oxi-csoport, így metoxi-szulfonil-oxi-, etoxi-szulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport, vagy halogénatom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom.

A (III) általános képletű vegyületek a szerves kémia területén közismertek.

A (II) általános képletű előanyagok szintéziséhez (prekursorok szintéziséhez) kiinduló anyagként alkalmazott szubsztituált ecetsavészter-származékokat a (IV) képlet általánosan definiálja. A (IV) képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X és Y jelentései ugyanazok, mint amelyeket az (I) általános képletű vegyületek vonatkozásában e szubsztituensek jelentéseiként megneveztünk.

A (IV) általános képletű szubsztituált ecetsavészter-származékok ismertek, vagy ismert eljárásokhoz hasonló módszerrel előállíthatók [lásd például: J. Ind. Chem. Soc. 46, 441 (1963); 2 152 345 és 2 146 161 számú francia szabadalmi leírások; Chem. Ber. 92, 1928 (1959); Arzneimittelforsch. 36, 1391 (1986); 1 552 126 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; 2 129 012 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat; valamint az előállítási példákban].

A (IV) általános képletű kiindulási anyagok előállításához szükséges (XII) általános képletű vegyületek általánosan ismertek, és általánosan ismert eljárásokhoz hasonló módon előállíthatók (lásd például: Organic

Reactions 6, 367 és a következő oldalakon, valamint az előállítási példákban).

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során hígítószerként közömbös (inert) szerves oldószereket alkalmazhatunk. Ilyenek például különösen: az alifás, aliciklusos vagy aromás, adott esetben halogénezett szénhidrogének, így a benzin, benzol, toluol, xilol, klór-benzol, petroléter, hexán, ciklohexán, diklór-metán, kloroform és a szén-tetraklorid; éterek, így a dietil-éter, dioxán, tetrahydrofuran, etilén-glikol-dimetil- vagy -diethyl-éter; nitrilek, például az acetonitril és a propionitril; amidok, így a dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-formanilid, N-metil-pirrolidon és a hexametil-foszforsav-triamid; valamint szulfoxidok, például a dimetil-szulfoxid.

A találmány szerinti eljárás adott esetben kétfázisú rendszerben, például víz/toluol vagy víz/diklór-metán rendszerben, adott esetben fázisátviteli (fázistranszfer) katalizátor jelenlétében is megvalósíthatjuk. Ilyen katalizátorok például: a tetrabutyl-ammónium-jodid, tetrabutyl-ammónium-bromid, tributyl-metil-foszfónium-bromid, trimetil-(C<sub>13-15</sub>-alkil)-ammónium-klorid, dibenzil-dimetil-ammónium-(metil-szulfát), dimetil-(C<sub>12-14</sub>-alkil)-benzil-ammónium-klorid, tetrabutyl-ammónium-hidroxid, 15-korona-5, 18-korona-6, triethyl-benzil-ammónium-klorid, trimetil-benzil-ammónium-klorid, valamint a trisz-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin.

A találmány szerinti eljárást előnyösen megfelelő bázis, a reakciót elősegítő anyag jelenlétében hajtjuk végre. Ilyen segédanyagok az általánosan alkalmazható szervetlen és szerves bázisok. Ezek közül előnyösen az alkálifémek hidridjeit, hidroxidjait, amidjait, alkanolátjait, karbonátjait vagy hidrogén-karbonátjait alkalmazzuk, például nátrium-hidridet, nátrium-amidot, nátrium-hidroxidot, nátrium-metanolátot, nátrium-etanolátot, kálium-terc-butanolátot, nátrium-karbonátot vagy nátrium-hidrogén-karbonátot használhatunk; alkalmazhatunk azonban tercier aminokat is, ilyenek például a triethyl-amin, N,N-dimetil-anilin, piridin, N,N-(dimetil-amino)-piridin, diaza-biciklohexán (DABCO), diaza-biciklononén (DBN) vagy a diaza-bicikloundecán (DBU).

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során a reakció hőmérsékletét viszonylag tág határok között változtathatjuk. Általában -30°C és 120°C közötti hőmérsékleten, előnyösen -20°C és 60°C közötti hőmérséklet-tartományban dolgozunk.

A találmány szerinti eljárás kivitelezése során 1 mól (II) általános képletű 3-hidroxi-akrilsavészter-származékra vagy annak megfelelő alkálifém-sóira vonatkoztatva általában 1,0-10,0 mól, előnyösen 1,0-5,0 mól (III) általános képletű alkilézőszert és adott esetben 1,0-5,0 mól, előnyösen 1,0-2,0 mól reakciót elősegítő anyagot (reakció-segédanyagot) alkalmazunk. A reakció lejátszatását, a feldolgozást és a reakciótermékek elkülönítését az általánosan használt módszerekkel végezzük.

A találmány szerinti hatóanyagok növényvédő szerként, különösen fungicid hatású szerként alkalmazhatók.

Fungicid szerek a növényvédelemben növényvédő szerként alkalmazhatók a Plasmodiophoromyceták,

Oomyceták, Chytridiomyceták, Zygomyceták, Ascomyceták, Basidiomyceták és Deuteromyceták leküzdésére.

Az alábbiakban példaként – de a korlátozás jellege nélkül – felsorolunk néhány, gombás megbetegedést előidéző, a fenti törzsekhez tartozó kórokozót; ilyenek:

a Pythium-fajok, például a Pythium ultimum; Phytophthora-fajok, például Phytophthora infestans;

Pseudoperonospora-fajok, például a Pseudoperonospora humuli vagy a Pseudoperonospora cubensis;

Plasmopara-fajok, például a Plasmopara viticola;

Peronospora-fajok, például a Peronospora pisi vagy a Peronospora brassicae;

Erysiphe-fajok, például az Erysiphe graminis;

15 Sphaerotheca-fajok, például a Sphaerotheca fuliginea;

Podosphaera-fajok, például a Podosphaera leucotricha;

Venturia-fajok, például a Venturia inaequalis;

20 Pyrenophora-fajok, például a Pyrenophora teres vagy Pyrenophora graminea;

(Konidiumforma: Drechslera, Syn: Helminthosporium);

Cochliobolus-fajok, például a Cochliobolus sativus;

25 (Konidiumforma: Drechslera, Syn: Helminthosporium);

Uromyces-fajok, például az Uromyces appendiculatus;

Puccinia-fajok, például a Puccinia recondita;

30 Tilletia-fajok, például a Tilletia caries;

Ustilago-fajok, például az Ustilago nuda vagy Ustilago avenae;

Pellicularia-fajok, például a Pellicularia sasakii;

Pyricularia-fajok, például a Pyricularia oryzae;

35 Fusarium-fajok, például a Fusarium culmorum;

Botrytis-fajok, például a Botrytis cinerea;

Septoria-fajok, például a Septoria nodorum;

Leptosphaeria-fajok, például a Leptosphaeria nodorum;

40 Cercospora-fajok, például a Cercospora canescens;

Alternaria-fajok, például az Alternaria brassicae;

Pseudocercospora-fajok, például a Pseudocercospora herpotrichoides.

Mivel a találmány szerinti hatóanyagok a növényi betegségek leküzdéséhez szükséges koncentrációban a növények számára jól tűrhetők, lehetővé válik mind a föld feletti növényi részek, mind a telepítési (erdősítési) növényanyag és a talaj kezelése.

A találmány szerinti hatóanyagok különösen kedvező eredménnyel vethetők be gabonabetegségek – például a valódi gabonalisztharmat (Erysiphe graminis) – vagy rizsbetegségek, például a rizsfoltosodás kórokozója (Pyricularia oryzae) leküzdésére; vagy például

gyümölcs és fűzelékültetvényeken fellépő betegségek – például az alma foltosságának kórokozója (Venturia inaequalis) ellen, valamint a paradicsom barnulással

járó romlásának kórokozója (Phytophthora infestans) és a babon élősködő Cercospora-fajok ellen.

A találmány szerinti hatóanyagok továbbá kedvező in vitro hatásukkal is kitűnnek.

60

A találmány szerinti hatóanyagok mindenkor fizikai és/vagy kémiai sajátágaiktól függően a szokásos készítményekké – például oldatokká, emulziókká, szuszpenziókká, porokká, habokká, pasztákká, granulátumokká, aeroszolokká, polimer anyagokkal készült mikrokapszulákká és vetőmagbevonatokká, valamint ULV (Ultra-Low-Volume) hidegen vagy melegen köd-dé alakítható készítményekké – formálhatók.

E készítmények ismert módon állíthatók elő, például úgy, hogy a hatóanyagokat a vivőanyagokkal (töltőanyagokkal), tehát folyékony oldószerekkel, nyomás alá helyezett, cseppfolyósított gázokkal és/vagy szilárd vivőanyagokkal, adott esetekben felületaktív szerek – így emulgeáló- és/vagy diszpergálószerek és/vagy habképző szerek – alkalmazásával összekeverjük. Ha vivőanyagként vizet használunk, akkor oldásközvetítőként szerves oldószereket is alkalmazhatunk. Cseppfolyós oldószerekként lényegében alkalmazhatók: aromás szénhidrogének, például xilol, toluol vagy alkil-naftalinok; klórozott aromás vagy klórozott alifás szénhidrogének, például klór-benzol, klór-etilén vagy diklór-metán; alifás szénhidrogének, például a ciklohexán vagy paraffinok, így petroleumfrakciók; alkoholok, így a butanol vagy glikol, valamint azok éterei és észterei; ketonok, így az aceton, metil-etil-ke-ton, metil-izobutil-ke-ton és a ciklohexanon; erősen poláris oldószerek, így a dimetil-formamid, dime-til -szulfoxid és a víz. A cseppfolyósított gázokból álló vivőanyagokon vagy töltőanyagokon olyan folyadékokat értünk, amelyek közönséges hőmérsékleten és nyomáson gáz alakúak, ilyenek például az aeroszol-hajtógázok, így halogénezett szénhidrogének, valamint a bután, propán, nitrogén és szén-dioxid; szilárd vivőanyagokként számításba vehetők például természetes kőzetlisztek, így a kaolinok, agyagok, talkum, kréta, kvarc, attapulgit, montmorillonit és a diatomaföld; szintetikus kőzetlisztek, például a nagy diszperzitású kovasav, alumínium-oxid és szilikátok; szilárd vivőanyagokként szemcsézett készítmények esetében alkalmazhatók például: aprított és frakcionált természetes kőzetek, így a kalcit, márvány, horzsakő, szepiolit, dolomit; valamint szerves vagy szervetlen lisztből előállított, szintetikus granulátumok; továbbá szerves anyagokból – így fűrészporból, kókuszdióhéjból, kukoricacsutkákból és dohányszárból – készült granulátumok. Emulgeáló- és/vagy habképzőszerként nem-ionogén és anionos emulgeálószerek – így poli(oxi-etilén)-zsírsav-észterek, poli(oxi-etilén)-zsíralkohol-éte-rek, például alkil-aril-poliglikol-éte-rek, alkil-szulfonátok, alkil-szulfátok, aril-szulfonátok, valamint fehérjehidrolizátumok alkalmazhatók. Diszpergálószerként például lignin-szulfitlúgok és metil-cellulóz használhatók.

A készítményekben a tapadást elősegítő szerek – így (karboxi-metil)-cellulóz, továbbá természetes és szintetikus, porszerű, szemcsés vagy latex formájú polime-rek – alkalmazhatók, ilyen például a gumiarábikum, poli(vinil-alkohol), poli(vinil-acetát), valamint a természetes foszfolipidek, például a ke-falinok és lecitinek és szintetikus foszfolipidek. A készítményekben további adalékként ásványi és növényi olajok használhatók.

A készítményekhez színezékként szervetlen pigmen-teket, például vas-oxidot, titán-oxidot, ferrocianké-

ket, valamint szerves színezékeket, így alizarin-, azo-és fém-ftalocianin-festékeket keverhetünk; továbbá a készítmények formálása során nyomelemeket, például a vas, mangán, bór, réz, kobalt, molibdén és cink sóit is alkalmazhatjuk.

A készítmények általában 0,1–95 tömeg%, előnyö-sen 0,5–90 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A készítményekben a találmány szerinti hatóanya-gok egyéb, ismert hatóanyagokkal – így fungicid, in-szekticid, akaricid és herbicid hatású anyagokkal, vala-mint trágyázószerekkel és a növény növekvését sza-bályzó anyagokkal – kombinálhatók.

A találmány szerinti hatóanyagok önmagukban, vagy a formált alakokban (készítményekben), vagy az azokból előállított, alkalmazásra kész formákban, pél-dául alkalmazásra kész oldatokban, szuszpenziókban, permetporokban, pasztákban, oldható porokban, poro-zószerekben és granulátumokban alkalmazhatók. Al-kalmazásuk a szokásos módon, például öntéssel, per-metézéssel, öntözéssel, kiszórással, porlasztással, hab-képzéssel, kenéssel történhet. Lehetséges továbbá a hatóanyagok kijuttatása az úgynevezett „Ultra-Low-Volume” eljárással, vagy a hatóanyag-készítménynek vagy magának a hatóanyag-nak a befecskendezése a talajba. A növények vetőmagjai is kezelhetők.

A növényi részek kezelése során a hatóanyag koncent-rációja viszonylag széles határok között variálható az al-kalmazási formákban: e készítmények a hatóanyagokat általában 1 és 0,0001 tömeg%, előnyösen 0,5 és 0,001 tö-meg% közötti mennyiségben tartalmazzák.

A vetőmagvak kezelése során azoknak 1 kilo-grammjára általában 0,001–50 g, előnyösen 0,01–10 g találmány szerinti hatóanyagot alkalmazunk.

A talaj kezelése során a hatóhelyen (a hatás helyén) általában 0,00001–0,1 tömeg%, előnyösen 0,000 1–0,02 tömeg% koncentrációban alkalmazzuk a ható-anyagot.

A találmány szerinti hatóanyagok előállítását és al-kalmazását az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

#### *Előállítási példák*

##### *1. példa*

2-*N*-[4-(3,4-Diklór-fenil)-2-tiazolil]-*N*-(metil-amino)-3-metoxi-akrilsav-metil-észter [(1) képletű ve-gyület] előállítása

60 ml száraz dimetil-formamid és 13 g (0,035 mól) 2-*N*-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-tiazolil]-*N*-(metil-amino)-3-hidroxi-akrilsav-metil-észter keverékéhez előbb 19,3 g (0,14 mól) őrölt kálium-karbonátot adunk, majd keverés közben, 10 perc alatt 4,63 g (0,037 mól) dime-til-szulfát 10 ml száraz dimetil-formamiddal készült ol-datát csepegtetjük hozzá, és utána 16 órán át szobahő-mérsékleten keverjük. A feldolgozást úgy végezzük, hogy a reakcióelegyhez 70 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, háromszor extrahál-juk 100 ml dietil-éterrel, az egyesített éteres oldatot 80 ml telített, vizes konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a mara-

dékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként toluol és n-propanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 9,6 g (74%) hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet, op.: 96–98 °C.

#### A kiinduló vegyület előállítása

##### II-1. példa

2-*N*-[4-(3,4-Diklór-fenil)-2-tiazolil]-*N*-(metil-amino)-3-hidroxi-akrilsav-metil-észter [(II-1) képletű vegyület] előállítása

2,1 g (0,07 mól) 80%-os paraffinos nátrium-hidrid diszperzióból és 40 ml száraz dimetil-formamidból készült szuszpenzióhoz 5–10 °C hőmérsékleten keverés és jéghűtés közben 11,6 g (0,035 mól) 2-*N*-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-tiazolil]-*N*-(metil-amino)-ecetsav-metil-észter és 69,7 g (1,16 mól) száraz metil-formiát elegyét csepegtetjük, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten (4) órán át keverjük. A feldolgozást úgy végezzük, hogy a reakcióelegyhez keverés és jéghűtés közben 50 ml telített, vizes nátrium-karbonát-oldat és 50 ml víz elegyét adjuk, az így kapott keveréket háromszor mossuk dietil-éterrel, majd a vizes fázist 5 n sósavoldattal 5-ös pH-értékig savanyítjuk, és háromszor extraháljuk 100 ml dietil-éterrel. Az egyesített éteres fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Így olajszerű terméként 13 g (100%) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-színkép (DMSO/tetrametil-szilán): δ = 30 12 ppm (OH).

##### IV-1. példa

2-*N*-[4-(3,4-Diklór-fenil)-2-tiazolil]-*N*-(metil-amino)-

*no*)-ecetsav-metil-észter [(IV-1) képletű vegyület] előállítása

27,6 g (0,195 mól) finoman őrtölt kálium-karbonát, 50,5 g (0,195 mól) 4-(3,4-diklór-fenil)-2-(metil-amino)-tiazol és 350 ml száraz acetonitril szuszpenziójához 80 °C hőmérsékleten, keverés közben 20 perc alatt 33,7 g (0,22 mól) bróm-ecetsav-metil-észtert csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 26 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A feldolgozást úgy végezzük, hogy lehűlés után a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklór-metánban felvesszük, vízzel többször mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Eluálószerként toluol és propanol 10:1 arányú elegyét alkalmazzuk. Így 14,6 g (22%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 88–89 °C.

##### XII-. példa

4-(3,4-Diklór-fenil)-2-(metil-amino)-tiazol [(XII-1) képletű vegyület] előállítása

27,1 g (0,3 mól) *N*-metil-tiokarbamid és 300 ml etanol 60–80 °C-ra melegített oldatához 25 perc alatt szobahőmérsékleten, keverés közben 67,05 g (0,3 mól) 3,4-diklór-fenacil-klorid és 300 ml etanol elegyét csepegtetjük, utána a reakcióelegyet egy órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lassan szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni, a kristályos csapadékot szűrjük, és etanoból átkristályosítjuk. Így 70,9 g (91%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 220–221 °C.

Megfelelő módon, az előállítás céljából megadott általános adatok szerint kapjuk a következő (I) általános képletű szubsztituált akrilsavészter-származékokat:

(I) általános képletű vegyületek

A példa sorszáma	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Fizikai jellemzők
2.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 104–105 °C
3.	4-Bróm-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 108–109 °C
4.	3,4-Diklór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-fenil	op.: 154 °C
5.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O	N-CH <sub>3</sub>	op.: 87–88 °C
6.	3,4-Diklór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O	N-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR*: 3,28; 3,73; 3,92; 7,3–7,8
7.	Bifenil-4-il	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>22,5</sup> 1,5941
8.	4-Fluor-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 66–67 °C
9.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-fenil	op.: 68 °C
10.	4-Klór-fenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5915
11.	Fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 81–82 °C
12.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	S	op.: 89–90 °C
13.	3-Metoxi-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6065
14.	4-Bróm-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O	N-CH <sub>3</sub>	op.: 102 °C
15.	2,4-Diklór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6111
16.	2-Naftil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6258

17.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-benzil	op.: 60–61 °C
18.	3-Metil-4-klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 123–124 °C
19.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6043
20.	4-Ciklohexil-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 138–139 °C
21.	2'-Klór-bifenil-4-il	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6178
22.	4-Metoxi-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 100–101 °C
23.	4-Nitro-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 118–119 °C
24.	2-Klór-4-nitro-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 128–129 °C
25.	4-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	O	op.: 114–115 °C
26.	2,4-Dimetil-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5943
27.	2,5-Dimetoxi-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6073
28.	2',4'-Diklór-bifenil-4-il	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 126–127 °C
29.	5-Indanil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 95–96 °C
30.	4-Metil-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 115–116 °C
31.	4'-Klór-bifenil-4-il	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 182–183 °C
32.	4-Metil-fenil	4-Metil-fenil	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6059
33.	4-Metil-fenil	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6059
34.	4-Metil-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	S	op.: 89–90 °C
35.	4-Metil-fenil	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6109
36.	Fenil	CH <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5755
37.	2-Klór-5-metil-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	S	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6171
38.	3,4-Diklór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	S	op.: 110–111 °C
39.	2-Metoxi-4-klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 104–105 °C
40.	1-Naftil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,6073
41.	4-Klór-1-naftil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5982
42.	5-Klór-6-metoxi-1-naftil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	S	N-CH <sub>3</sub>	op.: 154–155 °C
43.	2-Klór-fenil	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O	N-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR*: 3,3 (s); 3,73, (s); 3,9 (s);
44.	4-Klór-fenil	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	O	N-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR*: 1,2 (t); 2,71 (t); 2,20 (c); 3,71 (c).

\* Az <sup>1</sup>H-NMR-színképeket deuterokloroformban (CDCl<sub>3</sub>) vagy hexadeutero-dimetil-szulfoxidban (DMSO-d<sub>6</sub>) tetrametil-szilán (TMS) belső standard alkalmazásával vettük fel és a kémiai eltolódást mint δ-értéket ppm-ben adtuk meg.

#### Alkalmazási példák

Az alábbi alkalmazási példákban összehasonlítás, céljára a 206 523 számú európai szabadalmi leírásból 60

ismert 2-(2-benzoil-1-pirrolil)-3-metoxi-akrilsav-metil-észtert (a továbbiakban: A képletű vegyület), a 178 816 számú európai szabadalmi leírásból ismert 2-(2-metil-fenil)-3-metoxi-akrilsav-metil-észtert (a továbbiakban: B képletű vegyület), valamint a 3 519 282 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratból ismert 2-(2-benzil-oxi-fenil)-3-metoxi-akrilsav-metil-észtert (a továbbiakban: C) képletű vegyület) alkalmaztuk.

## „A” példa

*Venturia-teszt (a védőhatás vizsgálata almán)*

Oldószer: 4,7 tömegrész aceton

Emulgeálószer: 0,3 tömegrész alkil-aril-poliglikol-éter

Célszerű hatóanyag-készítmény előállítása céljából 1 tömegrész hatóanyagot a fentebb megadott mennyiségű oldószerrel és emulgeálószerrel keverünk, és az így kapott koncentrátumot vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk.

A protektív hatékonyság vizsgálata céljából fiatal növényeket addig permetezzünk a hatóanyag-készítménnyel, amíg a levelekről lecsepegetés kezdődik. A permetezéssel felhordott bevonat száradása után a növényeket az alma foltosodását előidéző kórokozó (*Venturia inaequalis*) vizes konídium-szuszpenziójával oltjuk, majd 1 napon át 20 °C hőmérsékleten, 100% relatív páratartalom mellett inkubációs helységben tartjuk. Ezt követően a növényeket melegházban 20 °C hőmérsékleten, körülbelül 70% relatív levegő-páratartalom mellett helyezzük el. Az oltás után 12 nappal végezzük a kiértékelést.

E vizsgálat során a technika jelenlegi állásával összehasonlítva például az 1. előállítási példa szerint kapott vegyület lényegesen kedvezőbb hatást mutatott (lásd A táblázat).

A táblázat: *Venturia*

Hatóanyag	hatásfok %-ban, 2,5 ppm koncentráció esetén
A képletű, ismert	19
B képletű, ismert	18
C képletű, ismert	78
(1) képletű	találmány szerinti 100

## „B” példa

*Phytophthora-teszt (a védőhatás vizsgálata paradicsomon)*

Oldószer: 4,7 tömegrész aceton

Emulgeálószer: 0,3 tömegrész alkil-aril-poliglikol-éter

Célszerű hatóanyag-készítmény előállítása céljából 1 tömegrész hatóanyagot a fentebb megadott mennyiségű oldószerrel és emulgeálószerrel keverünk, és az így kapott koncentrátumot vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk.

A protektív hatékonyság vizsgálata céljából fiatal növényeket a hatóanyag-készítménnyel addig permetezzük, amíg lecsepegetés kezdődik. A permetezéssel létrehozott bevonat száradása után a növényeket *Phytophthora infestans* vízzel készült spóraszuszpenziójával oltjuk, majd a növényeket körülbelül 20 °C hőmérsékleten, 100% relatív levegőpáratartalom mellett inkubációs helységben tartjuk. Az oltás után 3 nappal végezzük a kiértékelést.

E vizsgálat során a technika jelenlegi állásával összehasonlítva például az 1. előállítási példa szerint kapott vegyület lényegesen kedvezőbb hatást mutatott (B táblázat).

## „C” példa

*Pyricularia-teszt (a védőhatás vizsgálata rizsnövényen)*

Oldószer: 12,5 tömegrész aceton

Emulgeálószer: 0,3 tömegrész alkil-aril-poliglikol-éter

Célszerű hatóanyag-készítmény előállítása céljából 1 tömegrész hatóanyagot a fentebb megadott mennyiségű oldószerrel keverünk és a koncentrátumot vízzel és a fentebb megadott mennyiségű emulgeálószerrel a kívánt koncentrációra hígítjuk.

A protektív hatékonyság vizsgálata céljából fiatal rizsnövényeket addig permetezzünk a hatóanyag-készítménnyel, amíg a levelekről lecsepegetés kezdődik. A permetezéssel felhordott bevonat száradása után a növényeket *Pyricularia oryzae* vizes spóraszuszpenziójával oltjuk, majd a növényeket melegházban 25 °C hőmérsékleten, 100% relatív levegőpáratartalom mellett elhelyezzük, és az oltás után 4 nappal végezzük a fertőzöttség kiértékelését.

E vizsgálat során a technika jelenlegi állásával összehasonlítva például az 1. előállítási példa szerint kapott vegyület lényegesen kedvezőbb hatást fejtett ki (C táblázat).

## „D” példa

*Erysiphe-teszt (a védőhatás vizsgálata búzán)*

Oldószer: 100 tömegrész dimetil-formamid

Emulgeálószer: 0,25 tömegrész alkil-aril-poliglikol-éter

Célszerű hatóanyag-készítmény előállítása céljából 1 tömegrész hatóanyagot a fentebb megadott mennyiségű oldószerrel és emulgeálószerrel keverünk, és az így kapott koncentrátumot vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk.

A protektív hatékonyság vizsgálata céljából fiatal növényeket a hatóanyag-készítménnyel addig permetezzünk, amíg harmatosakká válnak. A permetezéssel felhordott bevonat száradása után a növényeket *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici* spóráival beporozzuk, majd a növényeket melegházban 20 °C hőmérsékleten, körülbelül 80% relatív levegőpáratartalom mellett tartjuk, ami kedvez a lisztharmatpusztulák kifejlődésének. Az oltás után 7 nappal végezzük a kiértékelést.

E vizsgálat során a technika jelenlegi állásával összehasonlítva például az 1. előállítási példa szerinti vegyület lényegesen kedvezőbb hatást fejtett ki, ahogy a D táblázat mutatja.

B táblázat: *Phytophthora*

Hatóanyag	Hatásfok %-ban, 10 ppm koncentráció esetén
A képletű, ismert	0
B képletű, ismert	15
(1) képletű, találmány szerinti	93

C táblázat : Pyricularia

Hatóanyag	Hatásfok %-ban, 0,025 t%-os koncentráció esetén
B képletű, ismert	0
(I) képletű, találmány szerinti	(89)

D táblázat: Erysiphe

Hatóanyag	Hatásfok %-ban, 0,025 t%-os koncentráció esetén
B képletű, ismert	88
(I) képletű, találmány szerinti	100

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Fungicid készítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 0,1–95 tömeg% mennyiségben, előnyösen 0,5–90 tömeg% mennyiségben legalább egy (I) általános képletű szubsztituált akrilsavészter-származékot – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen vagy nitrocsoporttal vagy ciklohexil-csoporttal szubsztituált; adott esetben halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált difenilcsoport; adott esetben halogénatommal vagy halogénatommal és 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszeresen, illetve kétszeresen szubsztituált 1- vagy 2-naftilcsoport; 5-indanilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>4</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom és

Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy –N–R<sup>6</sup> kép-

5 letű amelyben R<sup>6</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot, fenilcsoportot vagy az alkilrészben 1–3, szénatomot tartalmazó fenilalkil-csoportot jelent – töltőanyagokkal, közömbös vivőanyagokkal és adott esetben felületaktív szerekkel összekeverve tartalmaz.

2. Eljárás az (I) általános képletű szubsztituált akrilsavészter-származékok előállítására – az (I) általános képletben

10 R<sub>1</sub> jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen vagy nitrocsoporttal vagy ciklohexilcsoporttal szubsztituált; 15 adott esetben halogénatommal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált difenilcsoport; adott esetben halogénatommal vagy halogénatommal és 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal egyszeresen, illetve kétszeresen szubsztituált 1 vagy 2-naftilcsoport; 5- 20 indanilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

25 R<sup>4</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport,

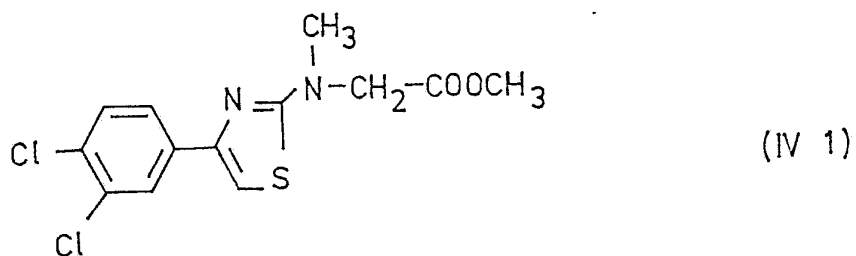
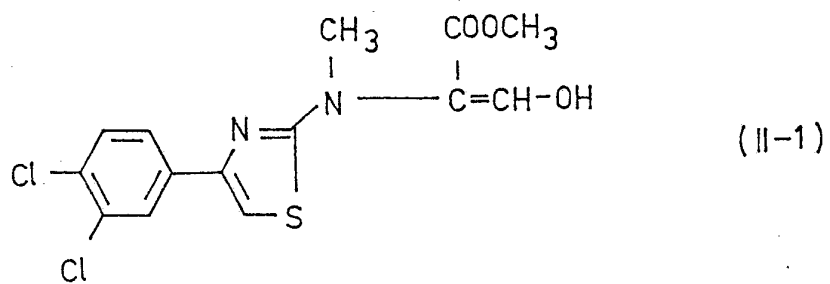
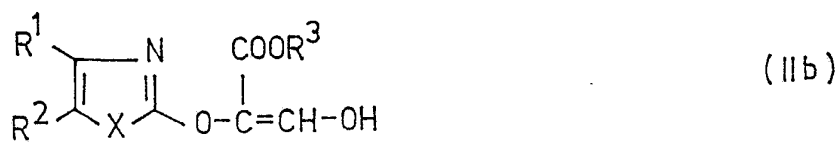
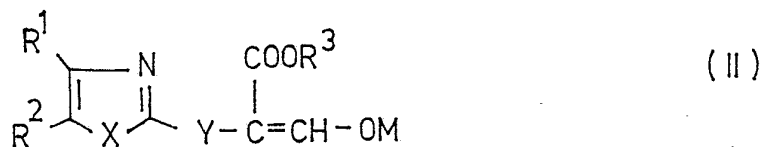
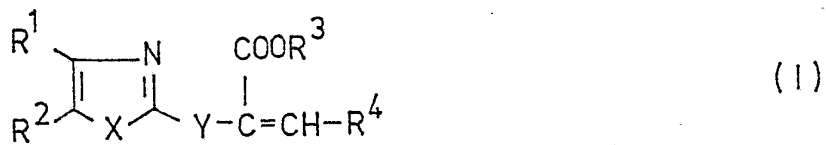
X jelentése oxigén- vagy kénatom és

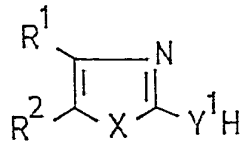
Y jelentése oxigén- vagy kénatom vagy –N–R<sup>6</sup> kép-

30 letű csoport, amelyben R<sup>6</sup> 1–4 szénatomos alkilcsoportot, fenilcsoportot vagy az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó fenilalkilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a (II) általános képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és

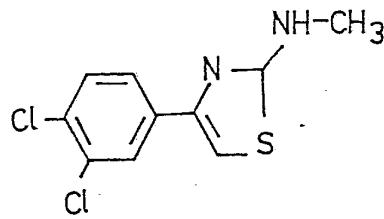
35 Y jelentése a fenti és M hidrogénatomot vagy alkálifémiont jelent – egy (III) általános képletű alkilezőszerrel – a (III) általános képletben R<sup>4</sup> jelentése a fenti, és E<sup>1</sup> elektronfelvevő kilépőcsoportot jelent – adott esetben hígítószer és adott esetben a reakciót elősegítő anyag jelenlétében reagáltunk. 40







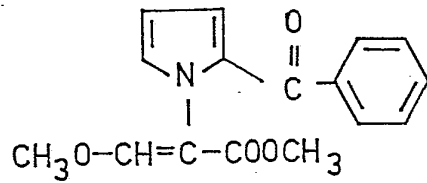
(XII)



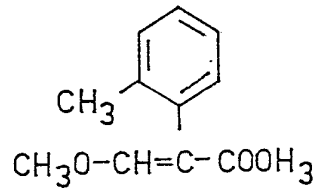
(XII-1)

$R^{10}-Cl$

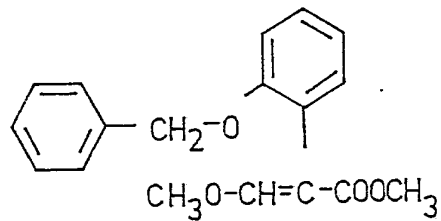
(XIII)



(A)



(B)



(C)

A reakcióvázlat

