

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 512

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2590-93**

(22) Přihlášeno: **30. 11. 93**

(30) Právo přednosti:
01. 12. 92 US 92/984137

(40) Zveřejněno: **15. 06. 94**
(Věstník č. 6/94)

(47) Uděleno: **14. 10. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 12. 98**
(Věstník č. 12/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 233/76

C 07 C 235/46

C 07 C 255/57

A 01 N 37/20

A 01 N 37/40

A 01 N 37/34

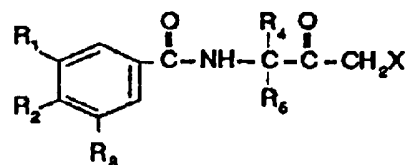
(73) Majitel patentu:
ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia,
PA, US;

(72) Původce vynálezu:
Michelotti Enrique Luis, Fort Washington,
PA, US;
Young David Hamilton, Ambler, PA, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA, Jívenská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:
**N-acetonyl substituovaný benzamid,
fungicidní přípravek jej obsahující
a jejich použití jako fungicidů**

(57) Anotace:
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁ a R₃ jsou nezávisle na sobě halogen nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; R₂ je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynyl, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kyano skupina; R₄, R₅ jsou nezávisle na sobě H nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku za předpokladu, že jedna ze skupin R₄ a R₅ je alkyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku; a X je halogen, thiokvano nebo izothiokvano; nebo agronomicky přijatelná sůl uvedené látky. Dále jsou popsány fungicidní přípravky, obsahující výše definované sloučeniny a agronomicky přijatelný nosič a postup potírání fytopatogenních hub s použitím těchto sloučenin nebo přípravků, které je obsahují spolu s agronomicky přijatelným nosičem.



(I)

CZ 284 512 B6

N-acetyl substituuovaný benzamid, fungicidní přípravek jej obsahující a jejich použití jako fungicidů

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká N-acetyl substituuovaných benzamidů, fungicidních přípravků typu sloučeniny obsahujících a jejich použití při potírání hub, zejména fytopatogenních hub.

10

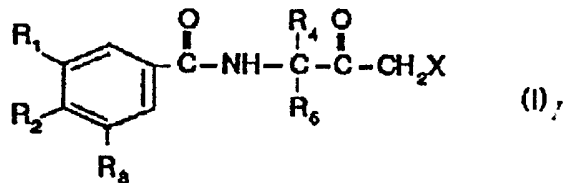
Dosavadní stav techniky

Deriváty benzamidu, substituuované N-(1,1-dialkyl-3-chloroacetylovou) skupinou, mají fungicidní účinky, viz U.S. patenty 3,661,991 a 3,751,239. Praktické použití těchto sloučenin proti infekcím u rostlin, způsobeným houbami, je omezeno díky značné fytotoxicitě, kterou známé sloučeniny této třídy vykazují. Bylo zjištěno, že fytotoxicitu těchto N-acetyl substituuovaných benzamidů lze snížit zavedením jiných substituentů na koncový uhlíkový atom místo vodíku nebo chlóru, viz např. U.S. patenty 4,822,902 a 4,863,940.

20

Podstata vynálezu

Obsahem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I:



25

kde:

- R₁ a R₃ jsou nezávisle na sobě halogen nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;
- R₂ je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methyl nebo ethyl, alkenyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkinyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methoxy nebo ethoxy, nebo kyano skupina;
- R₄ a R₅ jsou nezávisle na sobě H nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, za předpokladu, že jedna ze skupin R₄ a R₅ je alkyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku; a
- X je halogen, thiokyno nebo izothiokyno; nebo agronomicky přijatelná sůl uvedené látky.

40 Obsahem předkládaného vynálezu jsou dále fungicidní přípravky, které obsahují agronomicky přijatelný nosič a složku s fungicidním účinkem, např. 1 až 98 % hmotnostních sloučeniny předkládaného vynálezu.

45 Obsahem předkládaného vynálezu je dále postup při potírání fytopatogenních hub, který zahrnuje aplikaci fungicidně účinného množství sloučeniny nebo přípravku podle předkládaného vynálezu na listy rostlin, semena nebo do růstového média.

Zde použitý výraz:

5 „Alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“, představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a zahrnuje methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl a terc-butyl;

10 „Alkenyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku“, představuje přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku a zahrnuje např. ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 1-methylethenyl a 2-methyl-2-propenyl;

„Akynyl, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku“, představuje přímou nebo rozvětvenou alkinylovou skupinu, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a zahrnuje např. ethynyl, 2-propynyl a 2-butylyl;

15 „Halogen“ zahrnuje chlór, fluór, bróm a jód; a

„Alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“, představuje přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a zahrnuje např. methoxy, ethoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sec-butoxy a terc-butoxy.

20 Agronomicky přijatelné soli zahrnují např. soli kovů, např. sodíku, draslíku, vápníku a hořčíku, amonné soli, např. soli izopropylamonné, trialkylsulfoniové soli, např. soli triethylsulfoniové.

Výhodné jsou sloučeniny předkládaného vynálezu, zahrnující jednu nebo více z následujících skupin.

25 (a) R_1 a R_3 jsou nezávisle na sobě chlór, fluór nebo bróm, např. obě skupiny R_1 a R_3 jsou chlór, fluór nebo bróm, výhodněji chlór;

30 (b) R_2 je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methyl nebo ethyl, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methoxy nebo ethoxy, nebo kyano;

(c) R_4 je ethyl;

(d) R_5 je methyl; a

(e) X je chlór.

35 Velmi výhodné je, jsou-li R_1 a R_3 nezávisle na sobě chlór, fluór nebo bróm, R_2 je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methyl nebo ethyl, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, např. methoxy nebo ethoxy, nebo kyano, a X je chlór. R_1 a R_3 jsou výhodně současně chlór, fluór nebo bróm, výhodněji chlór. R_4 je výhodně ethyl a R_5 methyl.

40 Nejvýhodnější je, jsou-li R_1 a R_3 současně chlór, R_2 je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kyano, R_4 je ethyl, R_5 je methyl a X je chlór.

45 Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou použitelné při potírání fytopatogenních hub, zejména hub třídy Oomycetes, neboť vykazují vysoké fungicidní účinky při relativně nízké fytotoxicitě. Mezi důležité druhy Oomycetes patří Phytophthora, Plasmopara, Peronospora a Pseudoperonospora, které jsou příčinou chorob brambor a rajčat (late blight), a padlí (downy mildew) hroznů a dalších plodů.

50 Sloučeniny předkládaného vynálezu lze aplikovat ve formě fungicidních sprejů obecně používaných postupy, které zahrnují například vysokoobjemový hydraulický sprej, nízkoobjemové spreje, dmýchadlo, vzdušné spreje a prášky. Zředění a aplikační dávka závisí na typu použitého zařízení, způsobu a frekvenci aplikace a na typu choroby, proti níž je aplikace zaměřena.

Efektivní dávka je nejčastěji 0,01 až 20 kg sloučeniny na 1 ha, výhodně 0,1 až 5 kg sloučeniny na 1 ha, nejméně 0,125 až 0,5 kg sloučeniny na 1 ha.

5 Sloučeniny předkládaného vynálezu lze použít proti fytopatogenním houbám polních plodin při ochraně semen, jako půdní a/nebo listové fungicidy. Při ochraně semen se sloučenina předkládaného vynálezu používá jako povlak semena v množství 10 až 20 g sloučeniny na 50 kg semen. Jako půdní fungicid lze sloučeninu předkládaného vynálezu vpravit do půdy nebo ji aplikovat na povrch v množství 0,5 až 20 kg sloučeniny na jeden hektar, výhodně 1 až 5 kg na jeden hektar. Jako listový fungicid se sloučenina předkládaného vynálezu aplikuje především na rostliny 10 v období růstu v množství 0,1 až 5 kg na jeden hektar, výhodně 0,125 až 0,5 kg na jeden hektar.

Podle způsobu aplikace lze sloučeniny předkládaného vynálezu používat technicky čisté nebo čisté, jako roztoky nebo pevné přípravky. Sloučeniny jsou obvykle nevázané na nosič nebo jsou 15 připraveny v odpovídající formě, vhodné pro fungicidní použití. Sloučeniny lze například připravit ve formě smáčivých prášků, suchých prášků, emulgovatelných koncentrátů, pudrů, granulí, aerosolů, tekutých emulzních koncentrátů. Uvedené přípravky obsahují vedle účinných složek kapalný nebo pevný nosič, pokud jsou v suchém stavu, obsahují ještě vhodnou povrchově aktivní látku.

20 Obvykle je výhodné, zejména v případě listových sprejů, začlenit do přípravku pomocné složky, např. smáčedla, roztírací prostředky, disperzní činidla, lepidla, adhezivní složky a pod., v souladu se zemědělskou praxí. Tyto obecně používané pomocné složky jsou uvedeny v McCutcheon's Emulsifiers a Detergents, McCutcheons's Emulsifiers a Detergents/Functional Materials a McCutcheons's Functional Materials, vydávaných ročně v McCutcheon Division of 25 MC Publishing Company (New Jersey).

Sloučeniny předkládaného vynálezu jsou rozpustné v rozpouštědlech, jako je např. aceton, methanol, ethanol, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid, a v roztocích mísitelných s vodou. Koncentrace roztoků se pohybuje v rozmezí 1 až 90 % hmotnostních, výhodně 5 až 50 %.

30 Při přípravě emulzních koncentrátů se sloučeniny předkládaného vynálezu rozpouštějí ve vhodných organických rozpouštědlech či směsích rozpouštědel spolu s emulzními činidly, která zajišťují rozptýlení fungicidu ve vodě. Koncentrace účinné složky v emulzních koncentrátech je obvykle 10 až 90 % hmotnostních, v tekutých emulzních koncentrátech maximálně 75 %.

35 Smáčivé prášky, vhodné pro rozprašování, lze připravit smísením účinné složky se strukturně jemnou pevnou látkou, jako je např. hlína, anorganické křemičitany a uhlíčitany, křemenný prach, a se smáčedly, lepivými složkami a/nebo disperzními činidly. Koncentrace účinné složky v těchto přípravcích je obvykle 20 až 80 % hmotnostních, výhodně 40 až 75 %.

40 Prášky vznikají smísením sloučenin předkládaného vynálezu nebo jejich solí či komplexů se strukturně jemnými inertními pevnými látkami organického nebo anorganického původu. Mezi vhodné inertní materiály patří botanické moučky, křemenný prach, křemičitany, uhlíčitany a hlíny. Prášek lze pohodlně připravit zředěním smáčivého prášku se strukturně jemným nosičem. Obvykle jsou připravovány prášky s obsahem 20 až 80 % hmotnostních účinné složky, které se 45 pak výhodně ředí na užitkovou koncentraci účinné složky 1 až 10 % hmotnostních.

Sloučeniny předkládaného vynálezu lze také použít v kombinaci s jinými fungicidy, jako jsou např.:

50 (a) dithiokarbamáty a jejich deriváty: dimethyldithiokarbamat železa (ferbam), dimethyldithiokarbamat zinku (ziram), ethylenbisdithiokarbamat manganu (maneb) a jeho koordinační sloučeniny se zinkem (mancozeb), ethylenbisdithiokarbamat zinku (zineb), propylenbisdithiokarbamat zinku (propineb), methyldithiokarbamat sodíku (metham), tetramethylthiuram disulfid

(thiram) a komplex zinebu s polyethylthiuram disulfidem, 3,5-dimethyl-1,3,5-2H-tetrahydrothiadiazin-2-thion (dazomet); směsi uvedených látek; a směsi se solemi mědi;

5 (b) deriváty nitrofenolu: dinitro-(1-methylheptyl)fenylkrotonát (dinocap), 2-sec-butyl-4,6-dinitrofenyl-3,3-dimethylakrylát (binapacryl) a 2-sec-butyl-4,6-dinitrofenyl izoropyl karbonát;

(c) heterocyklické látky: N-trichlormethylthioftalimid (folpet), 2-heptadecyl-2-imidazol acetát (glyodin), 2-oktyl-izothiazolon-3,2,4-dichlor-6-(o-chloranilino)s-triazin, diethylftalimidofosfthioát, 4-butyl-1,2,4-triazol, 5-amino-1-[bis(dimethylamino)fosfynyl]-3-fenyl-1,2,4-
10 triazol, 5-ethoxy-3-trichlormethyl-1,2,4-thiadiaol, 2,3-dikyan-1,4-dithiaantrachinon (dithianon), 1,3-dithiolo-[4,5-b]-chinoxalin-2-thion (thioquinox), ethyl-1-(butylkarbamoyl)-2-benzimidazol karbamát (benomyl), 2-4'-(thiazolyl)benzimidazol (thiabendazol), 4-(2-chlorfenylhydrazono)-3-methyl-5-izoxazolon, 3-(3,5-dichlorfenyl)-5-ethenyl-5-methyl-2,4-oxazolidindion (vinolozolin), 3-(3,5-dichlorfenyl)-N-(1-methylethyl)-2,4-dioxo-1-imidazolidinkarboxamid (iprocion), N-(3,5-dichlorfenyl)-1,2-dimethylcyklopropan-1,2-dikarboxamid (procimidon), beta-(4-dichlorfenoxy)-alfa-(1,1-dimethylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol (triadimenol), 1-(4-chlorfenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanon (triadimefon), beta-[(1,1'-bifenyl)-4-yloxy]-alfa-(1,1-dimethylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol (bitertanol), 2,3-dichlor-N-(4-fluorfenyl)maleinimid (fluoroimid), 1-[2-(2,4-dichlorfenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol, pyridin-2-thiol-1-oxid, 8-hydrochinolin sulfát, 2,3-dihydrogen-5-karboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin-4,4-dioxid, 2,3-dihydrogen-5-karboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin, alfa-(fenyl)-alfa-(2,4-dichlorfenyl)-5-pyrimidinylmethanol (triarimol), cis-N-[(1,1,2,2-tetrachlorethyl)thio]-4-cyklohexen-1,2-dikarboximid, 3-[2-(3,5-dimethyl-2-oxycyklohexyl)-2-hydroxy]glutarimid (cykloheximid), kyselina dehydrooctová, N-(1,1,2,2-tetrachlorethylthio)-3a,4,7,7a-tetrahydrogenftalimid (captafol), butyl-2-ethylamino-4-hydroxy-6-methylpyrimidin (ethirimol), 4-cyklodecyl-2,6-dimethylmorfolin acetát (dodemorph), 4-[3-(4-chlorfenyl)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)akryloyl]morfolin (dimethomorph), 6-methyl-2-oxo-1,3-dithiolo[4,5b]-chinoxalin (quinomethionát) a kovové soli uvedených látek;

30 (d) různé halogenované fungicidy: tetrachlor-p-benzochinon (chloranil), 2,3-dichlor-1,4-naftochinon (dichlon), 1,4-dichlor-2,5-dimethoxybenzan (chloroneb), 3,5,6-trichlor-o-anisová kyselina (tricamba), 2,4,5,6-tetrachlorizoftalonitril (TCPN), 2,6-dichlor-4-nitroanilin (dichloran), 2-chlor-1-nitropropan, polychlornitrobenzeny např. pentachlornitrobenzen (PCNB) a tetrafluordichloraceton;

(e) fungicidní antibiotika: griseofulvin, kasugamycin a streptomycin;

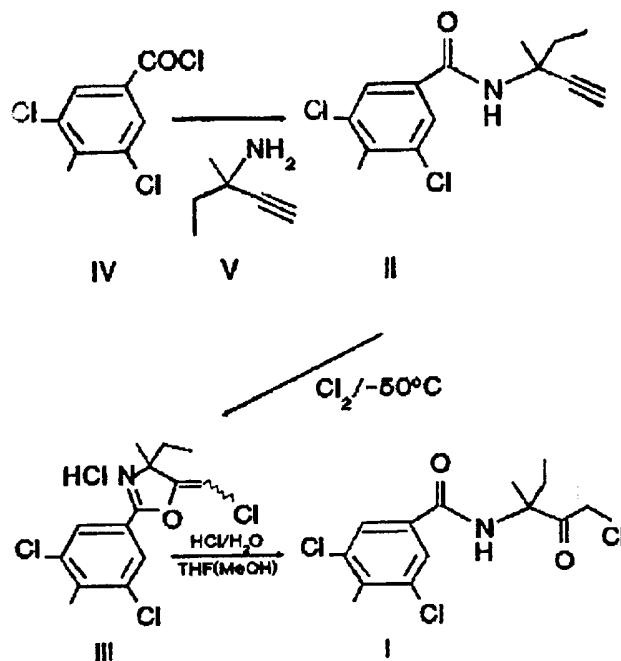
40 (f) fungicidy založené na mědi: hydroxid mědi, oxid měďný, bazický chlorid měďnatý, bazický uhličitán mědi, teraftalát mědi, naftenát mědi a směs Bordeaux; a

(g) různé fungicidy: difenylsulfon, dodecylguanidin acetát (dodin), tris-o-ethylfosfonát hliníku (fosetyl-al), N-(2,6-dimethylfenyl)-N-(methoxyacetyl)alanin methylester (methoxyl) a další alkalické fungicidy, octan fenyl rtuťnatý, N-ethylrtuť-1,2,3,6-tetrahydrogen-3,6-endomethano-3,4,5,6,7,7-hexachlorftalimid, monoethanolamoniumlaktát fenyl rtuťnatý, p-dimethylamino-benzensulfonát sodný, methylizothiokyanát, 1-thiokyano-2,4-dinitrobenzen, 1-fenylthiosemikarbazid, sloučeniny obsahující nikl, kalcium kyanamid, vápenná síra, 1,2-bis(methoxykarbonyl-2-thioreido)benzen (thiofanát-methyl) a 2-kyano-N-(ethylamino)karbonyl-2-(methoxyimin)acetamid (cymoxanil).

50 Benzamidové sloučeniny předkládaného vynálezu lze připravit obvyklými syntetickými postupy. Například postup syntézy sloučeniny obecného vzorce I je uveden ve schématu A. Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit reakcí acetylenického amidu II se zdrojem halogenu při teplotě

-20 °C v přítomnosti rozpouštědla (metylenchlorid). Vznikne intermediát oxazolin III, který snadno podléhá hydrolyze v prostředí kyseliny chlorovodíkové a methanolu nebo tetrahydrofuranu při teplotě 40 až 50 °C. Výchozí acetylenické amidy lze připravit reakcí odpovídajícího aromatického acylchloridu IV s acetylenickým aminem V v přítomnosti báze (hydroxid sodný, triethylamin nebo pyridin), ve vodě, metylenchloridu nebo diethyletheru při laboratorní teplotě.

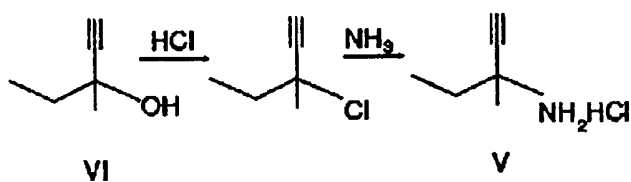
Schéma A



10

Acetylenický amin V lze připravit z odpovídajícího komerčně dostupného acetylenického alkoholu VI, podle schématu B.

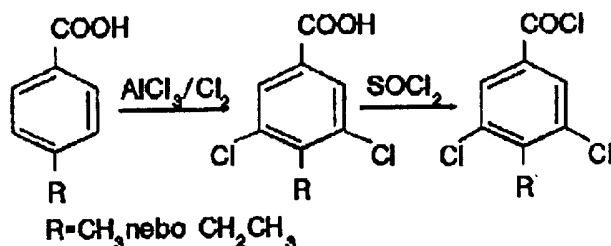
15 Schéma B



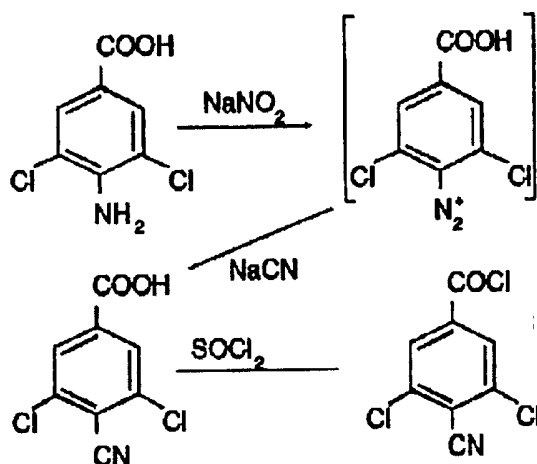
20

Ve schématech C a D jsou uvedeny příklady syntetických postupů příprav výchozích látek na bázi benzoylchloridu.

Schéma C



5 Schéma D



Následující příklady ilustrují přínos předkládaného vynálezu.

10

Příklady provedení vynálezu

15 **Příklad 1**

N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamid

Krok a) příprava kyseliny 3,5-dichlor-4-methylbenzoové:

20

K roztoku kyseliny p-toluylové (95,0 g, 0,698 mol) v methylenchloridu (1 litr) byl přidán po částech chlorid hlinitý (260,0 g, 1,948 mol) při teplotě do 10 °C. Reakční směs byla probublávána chlórem o průtoku, při němž teplota nepřesahovala 10 °C. Průběh reakce byl sledován pomocí GLC. Po 4 hodinách byla většina výchozího materiálu přeměněna na očekávaný produkt. Výsledná reakční směs byla vlita do letu s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a několikrát extrahována ethylacetátem. Spojené organické frakce byly několikrát promyty vodou a sušeny síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla na rotační vakuové odparce zbyla bílá pevná látka surového produktu. Produkt byl rekrystalizován ze směsi aceton/voda s výtěžkem 115,4 g (81 %) kyseliny 3,5-dichlor-4-methylbenzoové s minoritními nečistotami.

30

Krok b) příprava 3,5-dichlor-4-methylbenzoylchloridu:

Směs kyseliny 3,5-dichlor-4-methylbenzoové (230 g, 1,12 mol), thionylchloridu (204 g, 1,71 mol) a dimethylformamidu (30 ml) v toluenu (1 litr) byla pomalu zahřívána na 70 °C a míchána při této teplotě 2 hodiny. Toluén byl odstraněn na rotační vakuové odparce a produkt, 3,5-dichlor-4-methyl-benzoylchlorid (276 g), byl přímo použit v dalším syntetickém stupni.

Krok c) příprava 3-chlor-3-methyl-1-pentinu:

Do čtyřhrdlé 2000 ml kulaté baňky, vybavené teploměrem na postranním adaptéru, připojenému k systému promývaček, mechanickým míchadlem, 500 ml přikapávačkou a probublávací trubičkou, připojenou k bombě plynného chlorovodíku, bylo nalito 350 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok byl ochlazen na 5 °C a probubláván plynným chlorovodíkem do konstantní velikosti bublinek. Za stálého probublávání reakční směsi byl přidáván alkohol tak, aby teplota nevystoupila nad 0 °C. Přidávání trvalo 2 až 2,5 hodiny. Poté byla reakční směs 30 až 45 minut míchána při -5 °C. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická frakce byla promývána vodou s ledem až do pH 7 promývací kapaliny. Výsledná světle žlutá olejovitá látka byla použita v dalším stupni syntézy bez purifikace.

Krok d) příprava 3-amino-3-methyl-1-pentinu:

Do čtyřhrdlé 3000 ml kulaté baňky, vybavené teploměrem na postranním adaptéru, připojenému k systému promývaček, mechanickým míchadlem, 500 ml přikapávačkou a probublávací trubičkou, připojenou k bombě plynného amoniaku, bylo nalito 1000 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok byl ochlazen na -5 °C a probubláván plynným amoniakem do konstantní velikosti bublinek. Chlorid (600 g) a 50 % NaOH byly nality do přikapávaček a přidávány do amoniakální reakční směsi v ekvivalentních stechiometrických poměrech tak, aby teplota reakční směsi nevystoupila nad 0 °C. Přidávání trvalo 2 až 3 hodiny. Poté byla reakční směs míchána 1 hodinu při -5 °C. Po oddělení vrstev byla organická fáze promyta vodou s ledem. Vzniklý světle žlutý olejovitý produkt byl kódestilován s vodou při atmosférickém tlaku. Odděleny byly čtyři frakce:

frakce 1: (t.v. 71 až 79 °C) obsahovala amin a níže vroucí olefiny;
 frakce 2 a 3: (t.v. 80 až 85 °C a 85 až 90 °C) obsahovaly čistý amin podle ¹H-NMR (celkové množství 220 g)
 frakce 4: (t.v. 90 až 99 °C) obsahovala směs aminu a výchozího alkoholu.

Frakce 1 a 4 byly spojeny, rozpuštěny v suchém etheru a za chlazení probublávány plynným chlorovodíkem. Tímto postupem bylo připraveno 90 g čistého amin-hydrochloridu s výtěžkem 57 % vzhledem k alkoholu.

Krok e) příprava N-[3'-(3'-methyl-1'-pentinyl)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamidů:

Do tříhrdlé 2 l kulaté baňky, vybavené mechanickým míchadlem, vstupem pro dusík a teploměrem, byl dán 3-methyl-1-pentin-3-amin hydrochlorid (142 g), 300 ml tetrahydrofuranu a 350 ml dimethylformamidu. Ke směsi byl za stálého míchání pomalu přidán triethylamin (212 ml) při teplotě 5 až 10 °C. K výsledné směsi byl přidán dříve připravený acylchlorid (221 g) tak, aby teplota reakční směsi zůstala mezi 5 až 10 °C. Reakční směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Poté byla vlita do 2 l vody a extrahována ethylacetátem (3x400 ml). Spojené organické frakce byly promyty vodou (3x400 ml). Spojené organické frakce byly promyty vodou (1x300 ml), 5% vodným roztokem uhličitanu sodného (2x300 ml) a opět vodou (2x300 ml), sušeny bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce s výtěžkem 266 g N-[3'-(3'-methyl-1'-pentinyl)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamidů.

Krok f) příprava 2-(3,5-dichlor-4-methylfenyl)-4-methyl-4-ethyl-5-chlormethylenyloxazolinu:

- 5 V tříhrdlé 3 l kulaté baňce, vybavené mechanickým míchadlem a teploměrem, byl rozpuštěn N-[3'-(3'-methyl-1'-pentinyl)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamid (143 g, 0,503 mol) v 750 ml methylenchloridu. Směs byla ochlazena na -50 °C a velmi pomalu byl přidáván studený roztok chlóru v methylenchloridu (800 ml, 0,528 mol). Reakční směs byla míchána 30 minut při teplotě -65 °C. Surová reakční směs byla odpařena na rotační vakuové odparce s výtěžkem 168,5 g 2-
- 10 (3,5-dichlor-4-methylfenyl)-4-methyl-4-ethyl-5-chlormethylenyl-oxazolinu jako světle žluté pevné látky, která byla použita bez purifikace v dalším syntetickém stupni.

Krok g) příprava N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxapentan)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamid:

- 15 168,5 g, 0,473 mol 2-(3,5-dichlor-4-methylfenyl)-4-methyl-4-ethyl-5-chlormethylenyloxazolinu, připraveného v předcházejícím kroku, bylo rozpuštěno v 1,6 l tetrahydrofuranu, 250 ml vody a 60 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs byla zahřívána 4 hodiny za stálého míchání na 55 °C. Surový reakční produkt byl ochlazen, vlit do směsi vody a ledu a extrahován methylenchloridem (4x400 ml). Spojené organické frakce byly promyty roztokem solí a vysušeny. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Zbytek tvořil produkt, N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-3,5-dichlor-4-methylbenzamid.
- 20

Příklad 2

25

N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-3,5-dichlor-4-ethylbenzamid

Tato sloučenina byla syntetizována podle postupu, uvedeného v příkladu 1, z kyseliny 4-ethylbenzoové jako výchozí látky.

30

Příklad 3

35

N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-3,5-dichlor-4-ethoxybenzamid, a

Příklad 4

40

N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-3,5-dichlor-4-methoxybenzamid

Sloučeniny příkladů 3 a 4 byly syntetizovány podle postupu, uvedeného v příkladu 1, z kyseliny 3,5-dichlor-4-hydroxybenzoové jako výchozí látky, z níž byly připraveny deriváty methyl- a ethyletheru.

45

Příklad 5

50

N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid

Krok a) příprava kyseliny 4-kyano-3,5-dichlorbenzoové:

Do 100 ml kulaté baňky bylo vlit 25 ml koncentrované kyseliny sírové a ochlazeno na 5 °C. Za stálého míchání byl přidán dusitan sodný (3,82 g, 0,055 mol). Směs byla zahřívána na 50 °C

do rozpuštění (30 minut). Roztok byl ochlazen na 0 °C (v ledové lázni). Během 45 minut byla po částech přidána kyselina 4-amino-3,5-dichlorbenzoová (10,0 g, 0,049 mol) za účinného míchání, teplota byla udržována na 3 až 5 °C. Teplota vystoupila na 15 °C a reakční směs byla míchána ještě 90 minut při této teplotě. Potom byla reakční směs vlita do 50 ml vody, obsahující 17,3 g (0,26 mol) kyanidu draselného, za stálého míchání při teplotě 15 °C. Výsledná směs byla zahřívána na 35 až 40 °C po dobu 40 minut, pak ochlazena na laboratorní teplotu a extrahována ethylacetátem. Spojené organické frakce byly promyty vodou a sušeny síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce s výtěžkem 4,07 g kyseliny 4-kyano-3,5-dichlorbenzoové. Tato sloučenina byla přímo použita v dalším stupni.

Krok b) 4-kyano-3,5-dichlorbenzoylchlorid:

K roztoku kyseliny 4-kyano-3,5-dichlorbenzoové (4,07 g, 0,019 mol) v suchém toluenu (100 ml) byl přidán thionylchlorid (1,4 ml, 0,019 mol) a dimethylformamid (2 kapky). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 3 hodiny, ochlazena na laboratorní teplotu a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Zbytek byl sušen ve vakuu a přímo použit v dalším stupni.

Krok c) N-(3'-methyl-1'-pentinyl)-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid:

K roztoku 4-kyano-3,5-dichlorbenzoylchloridu (4,0 g, 0,017 mol) ve vodě (100 ml) byl při teplotě 0 °C (ledová lázeň) za stálého míchání přidán 3-amino-3-methyl-1-pentin hydrochlorid a 50% vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml). Směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C, ohřata na laboratorní teplotu a extrahována ethylacetátem (3x50 ml). Spojené organické frakce byly promyty vodou (3x50 ml) a sušeny síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce s výtěžkem 2,79 g surového produktu jako žluté olejovité látky. Surový produkt byl přečištěn na Michel-Millerově chromatografickém sloupci na silikagelu Merck (grade 60) v ethylacetátu, s výtěžkem 0,75 g N-(3'-methyl-1'-pentinyl)-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid.

Krok d) příprava 2-(4-kyano-3,5-dichlorfenyl)-4-methyl-4-ethyl-5-chlormethylenyloxazolinu:

V 50 ml tříhrdlé kulaté baňce, vybavené magnetickým míchadlem, teploměrem a 10 ml přikapávačkou, byl rozpuštěn N-(3'-methyl-1'-pentinyl)-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid (0,5 g, 1,7 milimol) v 25 ml methylenchloridu. Směs byla ochlazena na -50 °C a velmi pomalu byl přikapán studený roztok chlóru v methylenchloridu (1,7 ml, 1,0 mol). Reakční směs byla míchána 30 minut při -65 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Zbytek tvořil produkt, 2-(4-kyano-3,5-dichlorfenyl)-4-methyl-4-ethyl-5-chlormethylenyloxazolin, světle žlutá pevná látka, která byla přímo použita v dalším stupni.

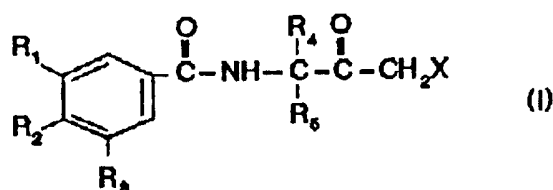
Krok e) příprava N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid:

Surový produkt z předcházejícího stupně byl rozpuštěn v 50 ml methanolu s 2 ml vody a 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok byl zahříván na 55 °C za stálého míchání po dobu 4 hodin. Surová reakční směs byla ochlazena, vlita do směsi ledu a vody, neutralizována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahována methylenchloridem (4x50 ml). Spojené organické frakce byly promyty solným roztokem a sušeny. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce, surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií s výtěžkem 120 mg N-[3'-(1'-chlor-3'-methyl-2'-oxopentan)]-4-kyano-3,5-dichlorbenzamid.

Struktury sloučenin předkládaného vynálezu, připravených podle postupů, uvedených v příkladu 1 až 5, jsou uvedeny v tabulce 1:

Tabulka 1

N-acetylbenzamidů obecného vzorce:



5

Př. č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X
1	Cl	CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
2	Cl	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
3	Cl	OCH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
4	Cl	OCH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
5	Cl	CN	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl

Charakteristiky NMR spekter sloučenin, připravených v příkladech 1 až 5, jsou uvedeny v tabulce 2:

10

Tabulka 2

Příklad č. 200 MHz, δ–stupnice v ppm, standard tetramethylsilan (TMS), rozpouštědlo CDCl₃

15	1.	7,70 (2, s), 6,80 (1, s), 4,40 (2, d), 2,50 (3, s), 1,65 (2, s), 1,60 (3, s), 0,90 (3, t)
	2.	7,70 (2, s), 6,75 (1, bs), 4,35 (2, c), 2,40-2,10 (1, m), 2,10-1,80 (1, m), 1,65 (3, s), 1,20 (3, t), 0,85 (3, t)
20	3.	7,70 (2, s), 6,90 (1, bs), 4,40 (2, c), 4,15 (2, c), 2,40-2,10 (1, m), 2,10-1,80 (1, m), 1,60 (3, s), 1,45 (3, t), 0,90 (3, t)
	4.	7,75 (2, s), 6,90 (1, bs), 4,40 (2, c), 3,95 (3, s), 2,40-2,10 (1, m), 2,10-1,80 (1, m), 1,65 (3, s), 0,90 (3, t)
25	5.	7,85 (1, s), 7,15 (1, bs), 4,40 (2, c), 2,50-2,30, 2,00-1,80 (1, m), 1,70 (3, s), 0,90 (3, t)

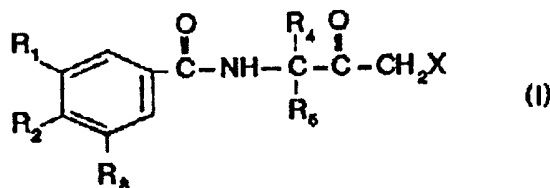
30 Příklad 6

Sloučeniny, připravené s příkladech 1 až 5, byly testovány z hlediska jejich fungicidity a fytotoxicity a výsledky byly korelovány s odpovídajícími hodnotami sloučenin srovnávacích příkladů C1–C4, jak jsou uvedeny v tabulce 3.

35

Tabulka 3

N-acetonylbenzamidů obecného vzorce:



5

Př. č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X
C1	Cl	OH	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl
C2	Cl	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl
C3	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
C4	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl

Test fungicidity proti *Pythium Ultimum*

10

Byla připravena sériová ředění sloučenin příkladů 1 až 5 a srovnávacích příkladů C1 až C4 v dimethylsulfoxidu. 0,1 ml každého ředění bylo přidáno do 19,9 ml tekutého média asparagin-sacharóza (viz Erwin, D.C: a Katznelson, K., 1971, Can. J. Microbiol. 7, 15) v Petriho miskách o průměru 9 cm tak, že vznikly požadované koncentrace testovaných sloučenin. Každá miska byla naočkovaná myceliem o průměru 7 mm, odebraným z rostoucího okraje kultury *Pythium ultimum*, vypěstované na bramborovém agar s dextrózou. Každý test byl proveden paralelně na dvou miskách. Příklad suché hmotnosti mycelia byl stanoven po 48 hodinách inkubace při 25 °C, za třepání na třepáče (gyrotary shaker, 60 kmitů za minutu). Hodnoty *Pythium* EC50 byly vypočteny z křivek závislosti odpovědi na dávce. Výrazem „EC50“ je míněna koncentrace testované sloučeniny, nutná k 50% inhibici růstu ve srovnání s paralelní kontrolou, neobsahující testovanou sloučeninu.

20

Test fytotoxicity

25

Byla připravena sériová ředění sloučenin příkladů 1 až 5 a srovnávacích příkladů C1 až C4 v dimethylsulfoxidu. 20 mikrolitrů (um) každého ředění bylo přidáno do 20 ml rozeřátého živného média, které obsahovalo Murashige-Skoogův solný základ, 2 % sacharózy a 1 % agaru, tak, že vznikly požadované koncentrace testovaných sloučenin. Směsi byly bezprostředně vlitly do Petriho misek o průměru 9 cm. Povrchově sterilizovaná tabáková semena byla umístěna do jednotlivých misek (20 semen na misku) a vzorky byly inkubovány ve vertikální poloze při 27 °C v inkubátoru, při 16 hodinové světelné periodě. Po 7 dnech byla vyhodnocena průměrná délka klíčků. Hodnoty EC50 pro tabák byly vypočteny z křivek závislosti odpovědi na délce.

30

Poměr hodnot EC50 pro *Pythium* a tabák byl vypočten pro každou testovanou sloučeninu a poskytl pro každou sloučeninu index fungicidní aktivity v relaci k fytotoxicitě.

35

Výsledky testů fungicidity a fytotoxicity jsou uvedeny v tabulce 4 pod označením „*Pythium* EC50“ a „Tabák EC50“ a vyjádřeny v mikrogramech na mililitr (ug/ml), a pod označením „*Pythium* EC50/Tabák EC50“, což představuje poměr hodnot EC50 pro *Pythium* a tabák každé testované sloučeniny.

40

Tabulka 4

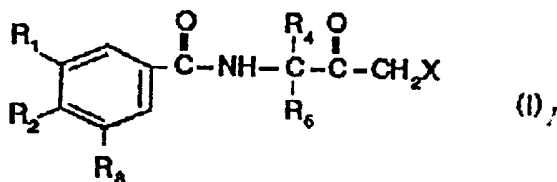
Příklad č.	Pythium EC50 (ug/ml)	Tabák EC50 (ug/ml)	Pythium EC50/Tabák EC50
1	0,02	0,05	0,4
2	0,12	0,22	0,55
3	0,49	1,58	0,31
4	0,14	0,25	0,56
5	0,11	0,48	0,23
C1	10,7	>20	<0,53
C2	0,09	0,03	3
C3	0,011	0,004	2,75
C4	0,08	0,05	1,6

5 Sloučeniny příkladů 1 až 5 poskytují kombinaci vysoké fungicidity a relativně nízké fytotoxicity, zatímco sloučeniny srovnávacích příkladů C1 až C4 poskytují buď kombinaci nízké fytotoxicity s nízkou fungiciditou, např. srovnávací příklad C1, nebo kombinaci vysoké fungicidity s relativně vysokou fytotoxicitou, např. srovnávací příklad C4.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15 1. N-acetyl substituovaný benzamid obecného vzorce I



kde

20 R₁ a R₃ jsou nezávisle na sobě halogen nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R₂ je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynyl, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kyano skupina;

25

R₄, R₅ jsou nezávisle na sobě H nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku za předpokladu, že jedna ze skupin R₄ a R₅ je alkyl, obsahující 2 až 4 atomy uhlíku; a

X je halogen, thiokyno nebo izothiokyno; nebo agronomicky přijatelná sůl uvedené látky.

30

2. N-acetyl substituovaný benzamid podle nároku 1, kde R₁ a R₂ jsou nezávisle na sobě chlór, fluór nebo bróm; R₂ je alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kyano; a X je chlór.

35

3. N-acetyl substituovaný benzamid podle nároku 2, kde R₁ a R₃ jsou oba chlór, fluór nebo bróm.

4. N-acetonyl substituovaný benzamid podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde R_4 je ethyl a R_5 je methyl.
- 5 5. N-acetonyl substituovaný benzamid podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R_2 je methyl nebo ethyl.
6. N-acetonyl substituovaný benzamid podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R_2 je methoxy nebo ethoxy.
- 10 7. Fungicidní přípravek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje agronomicky přijatelný nosič a fungicidně účinné množství N-acetonyl substituovaného benzamidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.
- 15 8. Fungicidní přípravek podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že
- (i) přípravek ve formě roztoku obsahuje 1 až 90 % hmotnostních účinné složky;
- (ii) přípravek ve formě emulzního koncentrátu obsahuje 10 až 98 % hmotnostních účinné složky;
- 20 (iii) přípravek ve formě smáčivého prášku obsahuje 20 až 98 % hmotnostních účinné složky;
- (iv) přípravek ve formě prášku obsahuje 20 až 80 % hmotnostních účinné složky.
- 25 9. Způsob potírání fytopatogenních hub, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se aplikuje účinné množství N-acetonyl substituovaného benzamidu podle kteréhokoliv z nároku 1 až 6 nebo fungicidního přípravku podle nároků 7 nebo 8 na listy rostlin, semena, nebo do růstového média.
- 30 10. Použití N-acetonyl substituovaného benzamidu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 nebo přípravku podle nároku 7 nebo 8 jako fungicidu.

Konec dokumentu
