

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑳ Anmeldenummer: **78100318.1**

㉔ Anmeldetag: **06.07.78**

㉑ Int. Cl.²: **C07D311/24**
// A01N9/24, C07D311/92,
A01N9/24

㉓ Priorität: **13.07.77 DE 2731566**

㉒ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **24.01.79**
Patentblatt 79/2

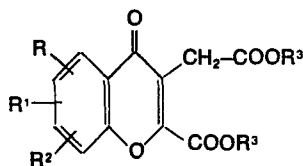
㉕ Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB NL**

㉑ Anmelder: **Bayer Aktiengesellschaft, Zentralbereich**
Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk, D-5090
Leverkusen 1 (DE)

㉒ Erfinder: **Kabbe, Hans-Joachim, Dr., Walter-Flex-**
Strasse 16, D-5090 Leverkusen 1 (DE)
Frohberger, Paul-Ernst, Dr., Willi-Baumeister-
Strasse 5, D-5090 Leverkusen 1 (DE)
Roessler, Peter, Dr., Elster-Strasse 15, D-5060
Bergisch-Gladbach 1 (DE)

㉔ **Verfahren zur Herstellung von neuen Chromon-Derivaten, sowie ihre Verwendung als Pflanzenschutzmittel.**

㉕ Die Verbindungen der Formel



(I)

Die erfindungsgemässen Wirkstoffe weisen eine fungitoxische Wirkung auf. Aus diesen Gründen sind sie für den Gebrauch als Pflanzenschutzmittel zur Bekämpfung von Pilzen geeignet.

Die Wirkstoffe sind besonders wirksam gegen Getreidemehltau und hemmen ferner die Entwicklung von Gliederfüsslern (Arthropoden).

In welcher

R, R¹ und R² gleich oder verschieden, für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aralkyl, Aryl, ferner für Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy-carbonyl, Cyan und/oder Dialkylamino stehen, und weiterhin zwei Reste

R und R¹ zusammen mit zwei Kohlenstoffatomen des Benzolringsystems einen carbocyclischen oder heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden können, und

R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Aralkyl steht, werden erhalten, wenn man o-Hydroxy-acetophenone mit Glyoxylsäure-Derivaten in Gegenwart von basischen Verbindungen umsetzt, und noch gegebenenfalls die dabei erhaltenen Carbonsäuren in an sich bekannter Weise in die entsprechenden Ester überführt.

EP 0 000 377 A1

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk
Slr-kl
IV b

Verfahren zur Herstellung von neuen Chromon-Derivaten,
sowie ihre Verwendung als Pflanzenschutzmittel

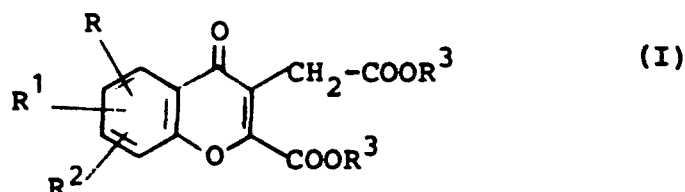
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues, chemisch eigenartiges Verfahren zur Herstellung von neuen Chromon-Derivaten sowie ihre Verwendung als Pflanzenschutzmittel.

Es ist bereits bekannt, daß aromatische Aldehyde in Gegenwart von Natronlauge mit o-Hydroxyacetophenonen zu 2-Phenyl-chromanonen reagieren (Elderfield, "Heterocyclic Compounds", Vol. 2, Seite 347), ferner ist noch bekannt, daß man auch aliphatische Aldehyde mit o-Hydroxyacetophenonen zu den entsprechenden 2-Alkylchromanonen umsetzen kann (vgl. DT-OS 2 535 338 [Le A 16 634]). In beiden Fällen reagieren o-Hydroxyacetophenon und Aldehyd im Molverhältnis 1:1. Weiterhin ist noch bekannt, daß man aus o-Acylphenolen und Carbonsäure-Derivaten ebenfalls im Verhältnis 1:1 Chromone herstellen kann (vgl. P. Karrer, "Lehrbuch der Organischen Chemie", 13. Auflage, Seite 584, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959)).

Als Pflanzenschutzmittel mit fungizider Wirkung ist als Standard-Präparat mit weltweiter Verbreitung Zink-äthylen-bis-dithiocarbamidat bekannt (vgl. R. Wegler, "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel", Band 4, Seite 139, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1977)). Bei niedrigen Aufwandmengen ist die Wirkung jedoch nicht immer befriedigend.

Wirkstoffe, die die Metamorphose von Arthropoden hemmen, sind erst seit jüngerer Zeit im Pflanzenschutz von Interesse. Zu nennen ist hier z.B. das 2,2-Dimethyl-6-methoxybenzopyran (Chem. Eng. News 54, 19 - 20 (1976)).

Es wurde gefunden, daß man die neuen Chromon-Derivate der allgemeinen Formel

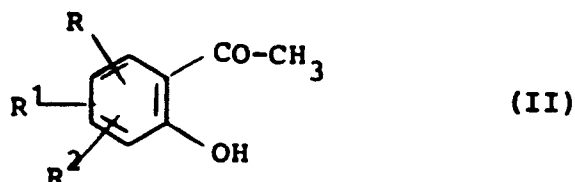


in welcher

R, R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aralkyl, Aryl, ferner für Halogen, Hydroxyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkoxy-carbonyl, Cyan und/oder Dialkylamino stehen, und weiterhin zwei Reste

R und R¹ zusammen mit zwei Kohlenstoffatomen des Benzolringsystems einen carbocyclischen oder heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden können, und
 R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Aralkyl steht,

in einfacher Weise erhält, wenn man o-Hydroxyacetophenone der allgemeinen Formel



in welcher

R, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 mit Glyoxylsäure-Derivaten der allgemeinen Formel



in welcher

Z für ein Kation steht,

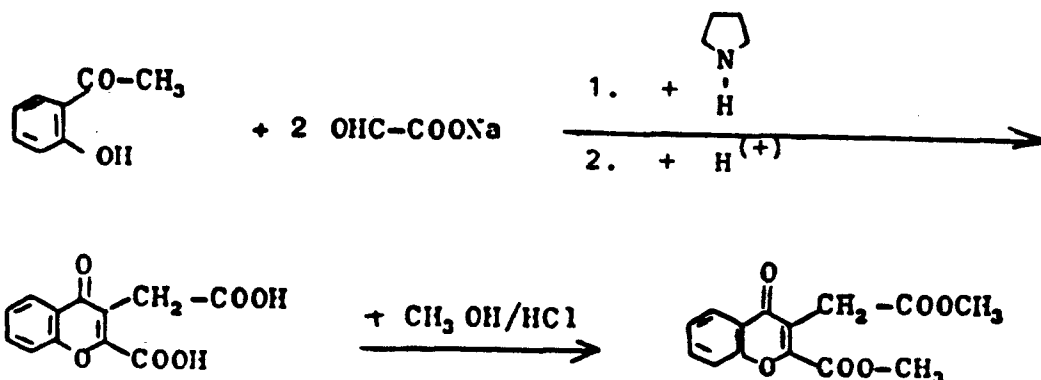
in Gegenwart von basischen Verbindungen umgesetzt, und noch gegebenenfalls die dabei erhaltenen Carbonsäuren (Verbindungen der Formel (I), wobei R³ für Wasserstoff steht) in

an sich bekannter Weise in die entsprechenden Ester überführt (Verbindungen der Formel (I), wobei R^3 für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Aralkyl steht).

- 5 Die neuen Verbindungen der Formel (I) besitzen fungizide Eigenschaften; ferner hemmen sie die Entwicklung von Arthropoden. Sie sind daher als Pflanzenschutzmittel von Interesse.

- 10 Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, daß die o-Hydroxyacetophenone der Formel (II) mit den Glyoxylsäure-Derivaten der Formel (III) in einer einfachen und überschaubaren Reaktion die Chromon-Derivate der Formel (I) ergeben und keine Chromanon-Verbindungen entstehen. Das Auffinden der neuen Reaktion stellt eine Bereicherung
15 der Technik dar. Von praktischem Interesse ist, daß die neuen Verbindungen als Pflanzenschutzmittel verwendet werden können.

- Setzt man o-Hydroxyacetophenon mit dem Natriumsalz der Glyoxylsäure in Gegenwart von Pyrrolidin um und ver-
20 estert die dabei erhaltene Dicarbonsäure anschließend mit Methanol, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:



In der Formel (II) stehen R , R^1 und R^2 vorzugsweise für Wasserstoff und für gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8, bevorzugt bis zu 2 Kohlenstoffatomen, ferner für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit einer oder mehreren Doppelbindungen und bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu 3 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Als Alkyl- bzw. Alkenyl-Reste seien beispielsweise genannt:

Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Hexyl, Buten-(3)-yl und 4-Methyl-penten-(3)-yl.

R , R^1 und R^2 stehen weiterhin für gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-Reste mit 3 bis 8, bevorzugt mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Cyclobutyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Als gegebenenfalls substituierte Arylreste seien solche mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen genannt, wie Phenyl und Naphthyl, bevorzugt Phenyl.

Als gegebenenfalls substituierte Aralkylreste kommen beispielsweise solche mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen, deren aliphatischer Teil 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, Kohlenstoffe enthält und deren aromatischer Teil einen carbocyclischen
5 Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, in Frage. Beispielfhaft seien die folgenden Aralkylreste genannt: Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl, Naphthylmethyl und Naphthyläthyl, bevorzugt Benzyl.

Als bevorzugte Alkoxygruppen seien solche mit bis zu 4
10 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy und tert.-Butoxy, genannt.

Als bevorzugte Aryloxygruppen seien solche mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, wie Phenoxy und Naphthoxy, genannt.

15 Als bevorzugte Aralkoxygruppen seien solche mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Benzyloxy, Phenyläthoxy, Phenylpropoxy, Phenylisopropoxy, Phenylbutoxy, Phenylisobutoxy und Phenyl-tert.-butoxy, genannt.

Als bevorzugte Alkoxycarbonylgruppen seien solche mit bis
20 zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, genannt.

Als bevorzugte Dialkylaminogruppen seien solche mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Dimethylamino,
25 Diäthylamino,

und Diisopropylamino, genannt. Es ist auch möglich, daß die beiden Alkylreste der Dialkylaminogruppe zu einem Ring geschlossen sind, wie beispielsweise Pyrrolidinyl, Piperidinyl.

- 5 Als Halogene seien Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Chlor und Brom genannt.

Die Reste R und R¹ können insbesondere mit den beiden Kohlenstoffatomen des Benzolrings, an dem sie sitzen, einen carbocyclischen oder heterocyclischen fünf- oder
10 sechsgliedrigen Ring bilden, wie z.B. einen Cyclopenten-, Cyclohexen-, Benzol-, Furan-, Dihydrofuran-, Thiophen-, Dihydrothiophen-, Pyran-, Dihdropyran-, Pyridin- oder Dioxolen-Ring.

Als Substituenten der Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkoxycarbonyl- und Dialkyl-
15 amino-Gruppen der Reste R bis R² kommen Substituenten in Frage, die unter den Reaktionsbedingungen nicht verändert werden. Beispielsweise seien die Halogene, wie Fluor, Chlor, Brom und Jod und die Cyangruppe genannt,
20 ferner die Alkoxy- und Alkoxycarbonyl-Gruppe mit bis zu 4, und - sofern es sich um Substituenten an Ringsystemen handelt - noch die Alkyl- und die Alkoxycarbonylalkyl-Gruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ferner sind als
weitere Zweitsubstituenten noch die Dialkylamino-Gruppe
25 mit insgesamt bis zu 6, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatomen zu nennen, sodann die Carboxyl-Gruppe und der Phenyl-Rest.

Die o-Hydroxy-aryl-carbonylverbindungen, die für das erfindungsgemäße Verfahren Verwendung finden können, sind bekannt (vgl. Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, 118, Seite 85 ff.). Beispielsweise seien genannt:

- 5 o-Hydroxyacetophenon
 - 3-Chlor-2-hydroxyacetophenon
 - 5-Chlor-2-hydroxyacetophenon
 - 3,5-Dichlor-2-hydroxyacetophenon
 - 3-Methyl-5-chlor-2-hydroxyacetophenon
- 10 2,4-Dihydroxyacetophenon
 - 2,5-Dihydroxyacetophenon
 - 2,6-Dihydroxyacetophenon
 - 2,3-Dihydroxyacetophenon
 - 2,4,6-Trihydroxyacetophenon
- 15 4-Pentyl-2,6-dihydroxyacetophenon
 - 4-Heptyl-2,6-dihydroxyacetophenon
 - 4-(1',1'-Dimethylpentyl)-2,6-dihydroxyacetophenon
 - 3,4-Dimethoxy-6-methyl-2-hydroxyacetophenon
 - 3,4,6-Trimethyl-2-hydroxyacetophenon
- 20 3-Methoxy-2-hydroxyacetophenon
 - 4-Methoxy-2-hydroxyacetophenon
 - 5-Methoxy-2-hydroxyacetophenon
 - 6-Methoxy-2-hydroxyacetophenon
 - 4-Benzoyloxy-2-hydroxyacetophenon
- 25 5-Benzoyloxy-2-hydroxyacetophenon
 - 4-Phenoxy-2-hydroxyacetophenon
 - 4-Cyclohexyl-2-hydroxyacetophenon
 - 5-Phenyl-2-hydroxyacetophenon

- 3- β -Phenyläthyl-2-hydroxyacetophenon
5- -Phenylbutyl-2-hydroxyacetophenon
3,5-Dibrom-2-hydroxyacetophenon
4-Äthoxy-2-hydroxyacetophenon
5 5-Äthoxycarbonyl-äthoxy-2-hydroxyacetophenon
4-Methoxycarbonylmethoxy-2-hydroxyacetophenon
4-Carboxymethyl-2-hydroxyacetophenon
5-Nitro-2-hydroxyacetophenon
3-Cyan-2-hydroxyacetophenon
10 4-Trifluormethyl-2-hydroxyacetophenon
5-Trifluormethyl-2-hydroxyacetophenon
3-Trifluormethyl-2-hydroxyacetophenon
3-Methoxycarbonyl-2-hydroxyacetophenon
5-Carboxy-2-hydroxyacetophenon
15 5-Dimethylamino-2-hydroxyacetophenon
4-N-Piperidiny1-2-hydroxyacetophenon
3-Phenoxy-2-hydroxyacetophenon
4-p-Chlorphenoxy-2-hydroxyacetophenon
5-p-Tolyl-2-hydroxyacetophenon
20 1-Hydroxy-2-acetylnaphthalin
2-Hydroxy-1-acetylnaphthalin

Weiterhin werden als Ausgangsverbindungen noch die Glyoxylsäure-Derivate der Formel (III) benötigt. In der Formel (III) steht Z bevorzugt für ein- oder zweiwertige Kationen von Alkali- und Erdalkali-Metallen, sowie für das Ammonium-Kation und die Mono-, Di- und Trialkylammonium-Kationen. In den drei letztgenannten Fällen enthalten die Alkylreste vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome.

Die Synthese wird in Gegenwart von basischen Verbindungen durchgeführt. Als solche kommen bevorzugt sekundäre Amine in Frage, insbesondere cyclische Amine wie Pyrrolidin, ferner Piperidin, N-Methyl-piperazin, Morpholin, aber
5 auch offenkettige Amine wie Dimethylamin und Diäthylamin. Die genannten Verbindungen sind allgemein bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Zur Durchführung des Verfahrens kommen alle Lösungsmittel in Betracht, die gegenüber den
10 Ausgangskomponenten und dem Endprodukt inert sind. Als Lösungsmittel seien beispielsweise genannt:

Aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petroläther, Benzol, Toluol oder Xylol, aliphatische oder aromatische Halogenkohlenwasserstoffe,
15 wie Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol, Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethyläther, sodann Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, ferner
20 Ester wie Essigsäureäthylester, Nitrile, wie Acetonitril, Propionnitril, und Alkohole, wie Methanol, Äthanol und Glykolmonomethyläther, und schließlich Wasser.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei einer Temperatur
25 von -30 bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 20 bis 80°C , durchgeführt werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im allgemeinen die o-Hydroxycarbonyl-Verbindungen und

das Salz der Glyoxylsäure in stöchiometrischen Mengen,
also im Verhältnis 1:2, eingesetzt. Für die Durchführung
des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es jedoch ohne Be-
deutung, wenn ein kleiner Überschuß einer Komponente, ins-
5 besondere des Glyoxylsäuresalzes, eingesetzt wird (z.B.
bis zum Molverhältnis 1:2,5). Die Menge des eingesetzten
Amins ist nicht kritisch. Im allgemeinen verwendet man
0,05 bis 1,5, bevorzugt 0,1 bis 1 Mol des Amins, bezogen
auf 1 Mol der o-Hydroxycarbonyl-Verbindung. Falls die o-
10 Hydroxyacetophenone durch sauer reagierende Gruppen wie
z.B. Carboxygruppen, substituiert sind, kann es zweckmäßig
sein, durch einen Überschuß des Amins die sauren Gruppen zu
neutralisieren.

Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Verfahren wie
15 folgt ausgeführt:

Die Ausgangsverbindungen werden bei der gewählten Reak-
tionstemperatur, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel,
gelöst und mit dem Amin versetzt. Durch die exotherme
Reaktion steigt die Reaktionstemperatur im allgemeinen
20 an, so daß eine weitere Erwärmung nicht notwendig ist.
Man läßt dann das Reaktionsgemisch bis zur Beendigung
der Reaktion ohne weitere Erwärmung stehen, kann jedoch
auch die Reaktionszeit durch äußeres Erwärmen abkürzen.
Nach Beendigung der Reaktion isoliert man die Chromon-
25 Derivate, indem man die entstandenen Salze in Wasser löst
und diese Lösungen ansäuert, beispielsweise mit Mineral-
säuren wie Salz-, Schwefel- oder Phosphorsäure. Man er-
hält dann die Dicarbonsäure-Verbindungen der Formel (I),
wobei R^3 für Wasserstoff steht.

Die Veresterung der erhaltenen Dicarbonsäuren kann beispielsweise in üblicher Weise dadurch erfolgen, daß man die Dicarbonsäure in der 4- bis 100-, vorzugsweise 10- bis 50-fachen molaren Menge Alkohol der Formel R^3-OH ver-
5 rührt, mit einer Säure wie konz. Schwefelsäure versetzt oder mit Chlorwasserstoff-Gas sättigt und einige Stunden auf Temperaturen von 60 bis 120°C erwärmt. Man kann das Gemisch der Dicarbonsäure mit dem Alkohol auch mit der mindestens doppelten molaren Menge, bezogen auf die Dicar-
10 bonsäure, eines Dehydratisierungsmittels, wie anorganischen Säurehalogeniden, z.B. Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, versetzen. Schließlich kann man auch Salze der Dicarbonsäuren mit mindestens der doppelten molaren Menge eines Alkylhalogenids in einem Lösungsmittel wie Dime-
15 thylsulfoxid oder Dimethylformamid zur Reaktion bringen.

Als neue Chromondicarbonsäuren und deren Ester seien beispielsweise genannt:

- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-chlor-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-chlor-chromon
- 20 2-Carboxy-3-carboxymethyl-8-chlor-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6,8-dichlor-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-methyl-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-methyl-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-isobutyl-chromon
- 25 2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-äthyl-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-sek.-butyl-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-benzyl-chromon
- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-phenyl-chromon

- 2-Carboxy-3-carboxymethyl-5-methoxy-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-methoxy-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-methoxy-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-8-methoxy-chromon
5 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-chlor-8-methyl-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-pyrrolidinyl-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-dimethylamino-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-7,8-dimethoxy-chromon
10 2-Carboxy-3-carboxymethyl-6,7-dimethoxy-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-methoxycarbonyl-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-8-carboxy-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-cyan-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-6-cyan-chromon
15 2-Carboxy-3-carboxymethyl-5,6,7-trimethyl-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-5,6-benzo-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-5,6-trimethylen-chromon
2-Carboxy-3-carboxymethyl-5-methyl-6,8-dichlor-chromon
- 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-chlor-chromon
20 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-7-chlor-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6,8-dichlor-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-methyl-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-7-methyl-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-isobutyl-chromon
25 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-cyclopentyl-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-7-phenyl-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-5-methoxy-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-methoxy-chromon
2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-7-methoxy-chromon
30 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-8-methoxy-chromon

- 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-chlor-8-methyl-chromon
 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-7,8-dimethoxy-chromon
 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6,7-dimethoxy-chromon
 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-8-carboxy-chromon
 5 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-6-cyan-chromon
 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-5,6-benzo-chromon
 2-Carbomethoxy-3-carbomethoxymethyl-5-methyl-6,8-dichlor-chromon
- 2-Carbo-äthoxy-3-carbo-äthoxy methylchromon
 2-Carbo-propoxy-3-carbo-propoxy methylchromon
 10 2-Carbo-isopropoxy-3-carbo-isopropoxy methylchromon
 2-Carbo-butoxy-3-carbo-butoxy methylchromon
 2-Carbo-sek.-butoxy-3-carbo-sek. butoxy methylchromon
 2-Carbo-iso-butoxy-3-carbo-iso-butoxy methylchromon
 2-Carbo-tert.-butoxy-3-carbo-tert.-butoxy methylchromon
 15 2-Carbo-benzyloxy-3-carbo-benzyloxy methylchromon
 2-Carbo-phenäthoxy-3-carbo-phenäthoxy methylchromon
 2-Carbo-cyclopentyloxy-3-carbo-cyclopentyloxy methylchromon
 2-Carbo-cyclohexyloxy-3-carbo-cyclohexyloxy methylchromon
 2-Carbo-allyloxy-3-carbo-allyloxy methylchromon
 20 2-Carbo-p-chlorbenzyloxy-3-carbo-p-Chlorbenzyloxy methylchromon
 2-Carbo-2'-methoxyäthoxy-3-carbo-2'-methoxyäthoxy methylchromon
 2-Carbo-2'-bromäthoxy-3-carbo-2'-bromäthoxy methylchromon

- Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe weisen eine gute fungi-
 toxische Wirkung auf. Sie schädigen Kulturpflanzen in den
 25 zur Bekämpfung von Pilzen notwendigen Konzentrationen
 nicht. Aus diesen Gründen sind sie für den Gebrauch als
 Pflanzenschutzmittel zur Bekämpfung von Pilzen geeignet.
 Fungitoxische Mittel im Pflanzenschutz werden eingesetzt

zur Bekämpfung von Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes.

5 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können angewandt werden gegen parasitäre Pilze und Bakterien, die oberirdische Pflanzenteile befallen oder die Pflanzen vom Boden her angreifen, sowie gegen samenübertragbare Krankheitserreger.

10 Die gute Pflanzenverträglichkeit erlaubt eine Anwendung gegen pilzliche Pflanzenkrankheiten durch Behandlung der stehenden Kulturpflanze oder einzelner Teile von ihr oder des Saatgutes oder auch des Kulturbodens. Die Wirkstoffe sind besonders wirksam gegen Getreidemehltau.

15 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Pasten und Granulate. Diese werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden verflüssigten Gasen und/oder festen
20 Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaum erzeugenden Mitteln. Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z. B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige
25 Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol, Toluol, Benzol oder Alkyl-naphthaline, chlorierte Aromaten oder chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole,

- Chloräthylene oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z. B. Erdölfraktionen, Alkohole, wie Butanol oder Glycol sowie deren Äther und Ester, Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon oder
- 5 Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, sowie Wasser; mit verflüssigten gasförmigen Streckmitteln oder Trägerstoffen sind solche Flüssigkeiten gemeint, welche bei normaler Temperatur und unter Normaldruck gasförmig sind, z. B. Aerosol-Treibgase, wie Dichlordifluor-
- 10 methan oder Trichlorfluormethan; als feste Trägerstoffe: natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate; als Emulgiermittel; nichtionogene und an-
- 15 ionische Emulgatoren, wie Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther, z.B. Alkylaryl-polyglycol-Äther, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysate; als Dispergiermittel: z. B. Lignin-Sulfitablaugen und Methylcellulose.
- 20 Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gewichtsprozent Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 %.
- 25 Die Wirkstoffe können als solche, in Form ihrer Formulierungen oder der daraus bereiteten Anwendungsformen, wie gebrauchsfertige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Pasten und Granulate angewendet werden. Die Anwendung geschieht in üblicher Weise, z.B. durch Spritzen, Sprühen, Nebeln, Streuen, Stäuben, Gießen, Trockenbeizen, Schläm-beizen (Slurrybeizen), Feuchtbeizen und Naßbeizen.

Der Wirkstoffgehalt der aus den handelsüblichen Formulierungen bereiteten Anwendungsformen kann in weiten Bereichen variieren. Die Wirkstoffkonzentration der Anwendungsformen kann von 0,0000001 bis zu 100 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,01 und 10 Gew.-% liegen.

Bei der Beizung kommen im allgemeinen je Kilogramm Saatgut Wirkstoffmengen von 10 mg bis 10 g, vorzugsweise 100 mg bis 3 g zur Anwendung. Bei der Bodenhandlung, die ganzflächig, streifenförmig oder punktförmig durchgeführt werden kann, werden am Ort der erwarteten Wirkung Wirkstoffkonzentrationen von 1 bis 1000 g Wirkstoff je m³ Boden benötigt, vorzugsweise 10 bis 200 g pro m³.

Wie schon erwähnt, hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Entwicklung von Gliederfüßlern (Arthropoden).

15 Durch den im folgenden angegebenen Versuche wird die arthropodenmethamorphosehemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt, ohne eine Beschränkung hinsichtlich der Wirkungsbreite dieser Verbindungen vornehmen zu wollen. Dabei werden während der gesamten angegebenen Entwicklung
20 der Testtiere die morphologischen Veränderungen, wie zur Hälfte verpuppte Tiere, unvollständig geschlüpfte Larven oder Raupen, defekte Flügel, puppale Kutikula bei Imagines sowie das Absterben bewertet. Die Summe der morphologischen Mißbildungen und der Abtötung während der Entwicklung werden
25 bonitiert.

Beispiel A

Entwicklungshemmende Wirkung / Fraßtest

	Testtiere:	Plutella maculipennis (Raupe im 4. Entwicklungsstadium) 20 Stück
5		Phaedon cochleariae (Larven im 4. Entwicklungsstadium) 20 Stück
	Futterpflanzen:	Kohlpflanzen (Brassica oleracea)
	Lösungsmittel:	4 Gew.-Teile Aceton
10	Emulgator:	1 Gew.-Teil Alkylarylpolglykoläther

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man 2 Gewichtsteile Wirkstoff mit der angegebenen Menge Lösungsmittel, Emulgator und soviel Wasser, daß eine 1 %ige Mischung entsteht, die mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt wird.

Die Testtiere werden mit Blättern der Futterpflanzen, die mit einem gleichmäßigen Spritzbelag der Wirkstoffmischung der gewählten Konzentration versehen sind, so daß eine Wirkstoffmenge in ppm ("parts pro million") auf den Blättern erhalten wird, bis zur Entwicklung der Imago gefüttert.

Zur Kontrolle werden nur mit Lösungsmittel und Emulgator der angegebenen Konzentration versehene Blätter verfüttert.

Die Versuchsauswertung ergab, daß insbesondere die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen einem bekannten Vergleichspräparat (2,2-Dimethyl-6-methoxy-benzopyran) überlegen sind:

Verbindungen gemäß Herstellungsbeispielen 3, 5 und 10.

Beispiel B

Sproßbehandlungs-Test / Getreidemehltau / protektiv

(blattzerstörende Mykose)

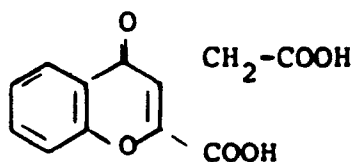
- Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung
- 5 nimmt man 0,25 Gewichtsteile Wirkstoff in 25 Gewichtsteilen Dimethylformamid und 0,06 Gewichtsteilen Emulgator (Alkyl-aryl-polyglykolyäther) auf und gibt 975 Gewichtsteile Wasser hinzu. Das Konzentrat verdünnt man mit Wasser auf die gewünschte Endkonzentration der Spritzbrühe.
- 10 Zur Prüfung auf protektive Wirksamkeit besprüht man die einblättrigen Gerstenjungpflanzen der Sorte Amsel mit der Wirkstoffzubereitung taufeucht. Nach Antrocknen bestäubt man die Gerstenpflanzen mit Sporen von *Erysiphe graminis* var. *hordei*.
- 15 Nach 6 Tagen Verweilzeit der Pflanzen bei einer Temperatur von 21 bis 22°C und einer Luftfeuchtigkeit von 80 bis 90 % wertet man den Besatz der Pflanzen mit Mehltaupusteln aus. Der Befallsgrad wird in Prozenten des Befalls der unbehandelten Kontrollpflanzen ausgedrückt.
- 20 Dabei bedeutet 0 % keinen Befall und 100 % den gleichen Befallsgrad wie bei der unbehandelten Kontrolle. Der Wirkstoff ist umso wirksamer, je geringer der Mehltaubefall ist.
- Wirkstoffe, Wirkstoffkonzentrationen in der Spritzbrühe
- 25 und Befallsgrade gehen aus der nachfolgenden Tabelle hervor:

T a b e l l e

Sproßbehandlungs-Test/Getreidemehltau/protektiv

Wirkstoffe	Wirkstoffkonzen- tration in der Spritzbrühe in Gew.-%	Befall in % der unbehandelten Kontrolle
unbehandelt	-	100,0
$ \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{-NH-C-S} \\ \quad \quad \quad \diagup \text{Zn} \\ \text{CH}_2\text{-NH-C-S} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} $	0,025	100,0
(bekannt)		
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-C-OCH}_3 \quad \text{C-OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	0,025	0,0
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-C-OCH}_3 \quad \text{C-OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	0,025	20,0
$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-C-OCH}_3 \quad \text{C-OCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	0,025	38,5

Beispiel 1

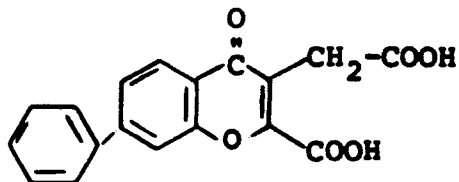


75 g (0,55 m) o-Hydroxyacetophenon und 350 ml Wasser/Eis werden mit 60 ml Pyrrolidin verrührt. In die klare Lösung
 5 gibt man 250 g Natriumglyoxylat (Hydrat, ca. 50 %ig; 1,1 Mol) und rührt ohne Kühlung nach. Nach einigen Stunden ist das Salz fast klar gelöst; später scheidet sich ein Teil des Endproduktes als Di-Natrium-Salz ab. Nach 5 Tagen versetzt man mit ca. 600 ml Wasser, rührt nach, bis eine fast
 10 klare Lösung entsteht und versetzt das Filtrat mit konz. Salzsäure, bis ein pH-Wert von 1 erreicht ist. Der ausfallende Niederschlag wird nach 1 Tag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 125 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-chromon vom Fp. 240 - 242°C, das sind 92 % der Theorie.

15 Beispiel 1 a

Man arbeitet wie in Beispiel 1 angegeben, erwärmt aber nach dem Zusammengeben der Ausgangsstoffe während 30 Minuten auf 95°C. Die Aufarbeitung ergibt 112 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-chromon, das sind 82 % der Theorie.

20 Beispiel 2

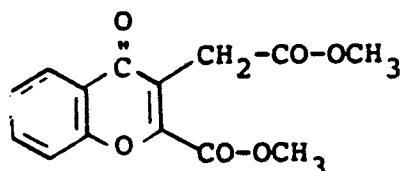


63 g 4-Phenyl-2-hydroxyacetophenon, 700 ml Isopropanol und 110 g einer 50 tigen Glyoxylsäure-Lösung in Wasser werden verrührt und bei einer Temperatur unterhalb von 0°C mit 63 g Pyrrolidin versetzt. Nach 6 Tagen wird die
5 entstandene Lösung mit 1 Liter Wasser verdünnt und angesäuert. Ausbeute: 22 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-7-phenylchromon vom Fp. 219 - 221°C.

Beispiel 3

(Veresterungs-Reaktion)

10



Man verrührt 220 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-chromon (Herstellung gemäß Beispiel 1) in 2 Liter Methanol, leitet Chlorwasserstoff-Gas bis zur Sättigung ein und erwärmt gleichzeitig, bis die Rückflußtemperatur erreicht ist.
15 Nach 8 Stunden läßt man abkühlen und saugt ab. Man erhält 196 g 2-Methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethyl-chromon vom Fp 105°C.

Beispiel 3 a

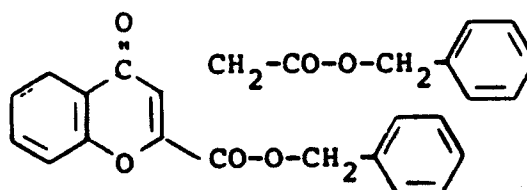
(Veresterungs-Reaktion, vgl. Beispiel 3)

20 Man verrührt 15 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-chromon in 60 ml Methanol und versetzt in ca. 10 Minuten mit 15 ml

Thionylchlorid, wobei man die Temperatur unter 35°C hält. Anschließend heizt man während 2 Stunden auf 60°C, läßt abkühlen und saugt ab. Man erhält 13,5 g des gleichen Produktes wie in Beispiel 3 angegeben.

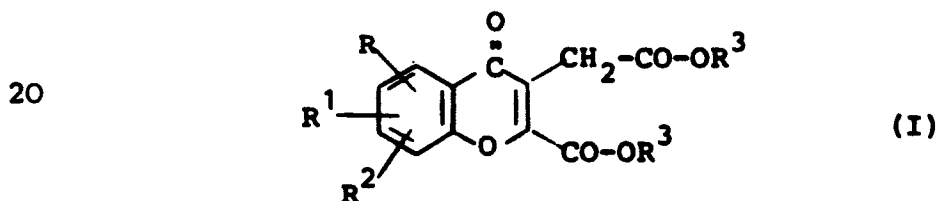
5 Beispiel 4

(Veresterungs-Reaktion)



Man löst 25 g 2-Carboxy-3-carboxymethyl-chromon in 30 ml Dimethylsulfoxid und versetzt nacheinander mit 30 ml Tri-
 10 äthylamin und 30 g Benzylchlorid. Nach 24 Stunden gießt man auf Eiswasser, schüttelt mit Chloroform aus und wäscht die Chloroform-Schicht mit 100 ml 2n-Natronlauge und dann mit Wasser. Nach dem Trocknen und Einengen erhält man einen Rückstand, der aus Äther umkristallisiert
 15 wird. Die Ausbeute beträgt 17 g 2-Benzylloxycarbonyl-3-benzyloxycarbonylmethyl-chromon vom Fp. 82 - 84°C.

In ähnlicher Weise wie in den Beispielen 1 bis 4 beschrieben, lassen sich die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel



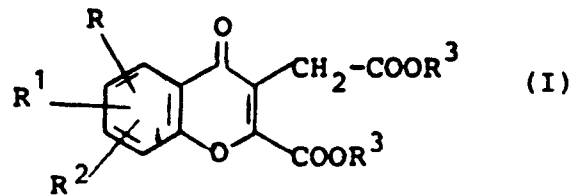
herstellen.

0000377

Beispiel Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute % d. Th.	Fp (°C)
5	6-Cl	H	H	H	77	219-221
6	7-Cl	H	H	H	84	150-152
7	6-Cl	8-Cl	H	H	66	230-232
8	6-Cl	8-CH ₃	H	H	74	170-172
9	6-CH ₃ O	H	H	H	77	225-227
10	7-CH ₃ O	H	H	H	61	239-241
11	7-CH ₃ O	8-CH ₃ O	H	H	80	230-232
12	6-CH ₃	H	H	H	83	204-206
13	7-CH ₃	H	H	H	64	147-148
14	5,6-CH=CH-CH=CH	H	H	H	51	Zers. über 150
15	H	H	H	C ₂ H ₅	60	63-65
16	7-CH ₃ O	H	H	CH ₃	87	118-120
17	6-Cl	8-Cl	H	CH ₃	90	139-141
18	6-Cl	H	H	CH ₃	88	169-171
19	7-Cl	H	H	CH ₃	87	147-148
20	7-CH ₃	H	H	CH ₃	70	123-125
21	6-Cl	8-CH ₃	H	CH ₃	65	138-141
22	7-CH ₃ O	8-CH ₃ O	H	CH ₃	63	163-165
23	6-CH ₃	H	H	CH ₃	51	155-157

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Chromon-Derivaten der
allgemeinen Formel



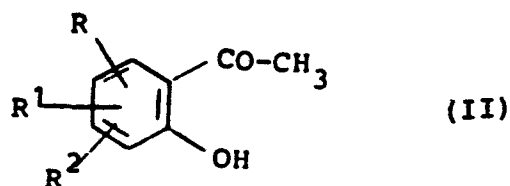
5 in welcher

R, R¹ und R² gleich oder verschieden sein können
und für Wasserstoff, gegebenenfalls
substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl,
Cycloalkenyl, Aralkyl, Aryl, ferner für
Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Ar-
alkoxy, Alkoxycarbonyl, Cyan und/oder
Dialkylamino stehen, und weiterhin zwei
Reste

R und R¹ zusammen mit zwei Kohlenstoffatomen des
Benzolringsystems einen carbocyclischen
oder heterocyclischen 5- oder 6-Ring
bilden können, und

R³ für Wasserstoff, gegebenenfalls substi-
tuiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cyc-
loalkenyl oder Aralkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man o-Hydroxyacetophenone
der allgemeinen Formel



in welcher

R , R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Glyoxylsäure-Derivaten der allgemeinen Formel



in welcher

Z für ein Kation steht,

in Gegenwart von basischen Verbindungen umgesetzt, und
 noch gegebenenfalls die dabei erhaltenen Carbonsäuren
 10 in an sich bekannter Weise in die entsprechenden Ester
 überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 man als basische Verbindungen sekundäre Amine verwendet.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 man die Umsetzung im Temperaturbereich zwischen -30
 und $+150^{\circ}C$ durchführt.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet,
 daß man die Umsetzung im Temperaturbereich zwischen
 20 $+20$ und $80^{\circ}C$ durchführt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0000377
Nummer der Anmeldung
EP 78 10 0318

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ⁸)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY Perkin Transactions I (22) 1974, Seiten 2570-2574, Benzopyrones, Part XI Some 3-substituted 4-oxo- chromen-2-carboxylic acid deriva- tes by Gwynn P.Ellis and Idris L. Thomas * Seite 2570; Seite 2571, Zeilen 8,9; Seite 2572 * ----	1	C 07 D 311/24 // A 01 N 9/24 C 07 D 311/92 // A 01 N 9/24
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.⁸)
			C 07 D 311/24 C 07 D 311/92
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
P	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
Den Haag	20-10-1978		FRANCOIS