

EUROPÄISCHE EIGNUNGSPRÜFUNG 2002

PRÜFUNGSAUFGABE **A** CHEMIE

Diese Prüfungsaufgabe enthält:

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| * Schreiben des Mandanten | 2002/A(C)/d/1-9 |
| * Dokument A | 2002/A(C)/d/10-14 |

SCHREIBEN DES MANDANTEN

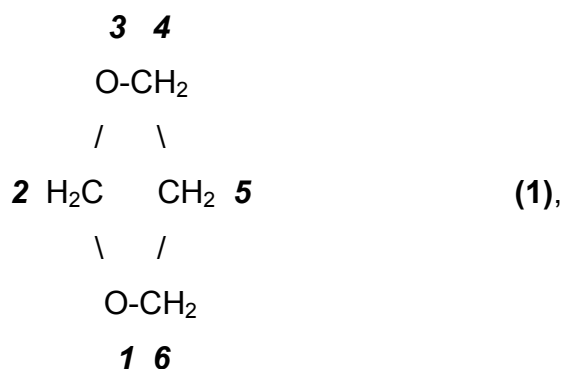
Von: Herb E. Syde & Co.

An: Candy Date

Liebe Candy,

ich weiß, daß Sie sehr beschäftigt sind. Dennoch wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie für eine meiner Erfindungen eine Patentanmeldung ausarbeiten könnten. Da die Angelegenheit sehr dringend ist, bitte ich Sie, sich so rasch wie möglich damit zu befassen.

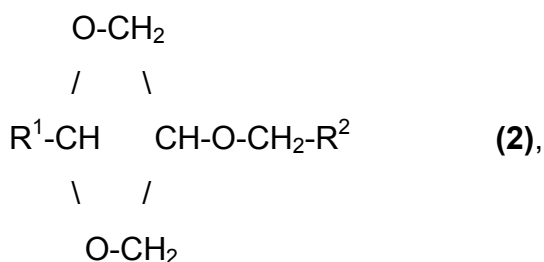
Unser Labor arbeitet derzeit an der Synthese und der Verwendung von 1,3-Dioxan-derivaten. 1,3-Dioxan bildet einen sechsgliedrigen Ring, wobei sich die Sauerstoffatome in 1- und 3-Position befinden. Seine Strukturformel ist im folgenden abgebildet.



wobei die Numerierung der Positionen der Kohlenstoff- und Sauerstoffatome **fett** angegeben sind.

1,3-Dioxan und viele seiner Derivate sind bekannt. Zu Ihrer Information füge ich das vor kurzem veröffentlichte Dokument A bei.

In unserem Labor haben wir die nachstehenden neuen Verbindungen der Formel **(2)** synthetisiert:



worin

R¹, d. h. der Substituent in 2-Position am Ring, ein Alkyl, Haloalkyl, Alkoxyalkyl, Aryl, Heteroaryl oder ein substituiertes Aryl ist;

sich die Gruppe der Formel **-O-CH₂-R²** an der 5-Position befindet;

der Rest **R**² ein Phenylrest ist, der gegebenenfalls mit bis zu drei Resten **X** substituiert ist, die aus Halogen, -CN, -CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy ausgewählt sind.

In bevorzugten Verbindungen der Formel **(2)** ist

R¹ ein Phenyl, Furyl oder ein Alkyl- oder Haloalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

R² ist vorzugsweise Phenyl, das gegebenenfalls mit einem Rest **X** an der 2- (d. h. ortho-) Position substituiert ist. **R**² ist insbesondere Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2-Methylphenyl.

Sie haben sicher festgestellt, daß sich die Reste **R**¹ und **-O-CH₂-R²** in der Formel **(2)** unterscheiden. Daher liegen die Verbindungen der Formel **(2)** in zwei stereoisomeren Formen vor.

In einem Isomer stehen die Reste **R**¹ und **-O-CH₂-R²** im *cis*-Verhältnis zueinander, d. h. beide Reste befinden sich oberhalb oder beide Reste befinden sich unterhalb des 1,3-Dioxanrings.

Im anderen Isomer stehen die Reste **R**¹ und **-O-CH₂-R²** im *trans*-Verhältnis zueinander, d. h. einer der Reste befindet sich oberhalb und der andere unterhalb des 1,3-Dioxanrings.

Im folgenden werde ich diese Stereoisomere als *cis*- und *trans*-Isomere bezeichnen. Diese Isomere lassen sich leicht trennen und isolieren, weil sie unterschiedliche physikalische Eigenschaften aufweisen, z. B. unterschiedliche Schmelz- und Siedepunkte.

Wie Sie wissen, gehören in der Landwirtschaft eingesetzte Chemikalien zu unseren wichtigsten Tätigkeitsbereichen. Die *cis*-Isomere der Formel **(2)** haben sich als wirksame Herbizide erwiesen. Herbizide sind Unkrautvernichtungsmittel, d. h. Verbindungen, die das Wachstum unerwünschter Pflanzen hemmen. Diese *cis*-Isomere sind als Herbizide wirksam, wenn sie vor dem Auftreten des Unkrauts (d. h. als Voraufbauherbizide) oder nach dem Auftreten des Unkrauts (d. h. als Nachaufbauherbizide) angewandt werden. Die *trans*-Isomere weisen keine oder nur eine vernachlässigbare herbizide Wirkung auf.

Die Verbindungen der Formel **(2)** können hergestellt werden, indem

- (1) zunächst ein Aldehyd der Formel **(3)**
$$\text{R}^1\text{-CHO} \quad (3),$$
mit **Glycerin** und dann
- (2) das Produkt der Stufe (1) mit einer Verbindung der Formel
$$\text{R}^2\text{-CH}_2\text{-Y} \quad (4)$$
zur Reaktion gebracht wird,
worin R^2 dieselbe Bedeutung hat wie oben (siehe Formel **(2)**) und **Y** ein Halogenatom ist.

Die Produkte der Stufe (1) sind aus GB-A-1 001 001 bekannt.

Offensichtlich könnte das Aldehyd der Formel **(3)** auch mit einem Reaktionsprodukt aus Glycerin und der Verbindung der Formel **(4)** reagiert werden. Ein solches Verfahren ergibt aber Verbindungen der Formel **(2)**, die zu über 50 % in Form des *trans*-Isomers vorliegen.

Diese Erfindung stellt eine neue Klasse herbizider Stoffe bereit, die im Vor- wie auch im Nachaufbau wirksam sind. Diese Stoffe eignen sich hervorragend zur Eindämmung und Ausmerzung von - insbesondere einjährigen - Gräsern in Gegenwart breitblättriger Nutzpflanzen wie Baumwolle, Zuckerrübe, Erdnuß, Sojabohne, grüne Bohne, Limabohne oder Tomate.

Für den Einsatz als Herbizide werden am wirtschaftlichsten Stoffe mit hohem *cis*-Anteil verwendet, die durch ein Verfahren erzeugt werden, das die Bildung des *trans*-Isomers reduziert oder vermeidet. Je höher der *cis*-Anteil, um so größer ist die herbizide Wirkung eines Gemischs aus *cis*- und *trans*-Isomeren. In den bevorzugten Ausführungsformen

der Erfindung ist die *cis*-Verbindung zumindest in der gleichen Menge vorhanden wie die entsprechende *trans*-Verbindung; vorzugsweise liegt das Verhältnis *cis:trans* über 1,5:1, besser über 2:1 und noch besser bei mindestens 3:1.

Die Produkte der Formel **(2)** lassen sich mit anderen Herbiziden kombinieren. Gestern hat mir die Forschungsabteilung mitgeteilt, daß Kombinationen der *cis*-Isomere der Formel **(2)** mit den bekannten Herbiziden Bromoxynil und/oder Ioxynil eine synergistische Wirkung gegen Unkraut bei guter Verträglichkeit gegenüber Nutzpflanzen aufweisen. Eine Zusammenfassung dieser Versuche werde ich Ihnen möglichst bald zukommen lassen.

Die Herstellung, die Eigenschaften und die herbizide Wirkung der typischen erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den nachstehenden Beispielen näher erläutert. Die Temperatur wird jeweils in °C, der Druck in mm Hg ausgedrückt, sofern nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1

5-Benzoyloxy-2-methyl-1,3-dioxan (R^1 = Methyl; R^2 = Phenyl in der Formel **(2)**)

A. Herstellung von 5-Hydroxy-2-methyl-1,3-dioxan

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Dean-Stark-Abscheider (zur azeotropen Entfernung von Wasser) wurden 44 g **Acetaldehyd** langsam einem gerührten Gemisch aus 92 g **Glycerin** und 6 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 100 °C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur heruntergekühlt und mit Kaliumkarbonat neutralisiert. Das Gemisch wurde mit 100 ml Petrolether gewaschen und dann bei 58-60 °C/100 Pa destilliert, wobei 68,4 g **5-Hydroxy-2-methyl-1,3-dioxan** erhalten wurden. Das Infrarotspektrum des Erzeugnisses entsprach der angegebenen Struktur.

B. Herstellung von 5-Benzoyloxy-2-methyl-1,3-dioxan

Einem Gemisch aus 4,8 g **5-Hydroxy-2-methyl-1,3-dioxan** und 100 ml Benzol wurden 1,6 g Natriumhydrid schrittweise hinzugefügt.

Dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur 9 Stunden gerührt; anschließend wurden 5,1 g **Benzylchlorid** ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-Cl}$, d. h. $\text{R}^2 = \text{Phenyl}$ und $\text{Y} = \text{Cl}$ in der Formel (4)) schrittweise im Lauf von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 24 Stunden bei 80 °C erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 2 x 100 ml Wasser gewaschen und die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei sich 7,5 g eines Öls ergaben, das nach Destillation 4,1 g 5-Benzylloxy-2-methyl-1,3-dioxan ergab, Siedepunkt: 111-112 °C/50 Pa. IR- und NMR-Spektrum entsprachen der angegebenen Struktur.

Analyse: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C 69,21; H 7,69
 gefunden: C 68,97; H 7,73

Beispiele 2 bis 6

Auf völlig analoge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

(2) **5-Benzylloxy-2-phenyl-1,3-dioxan** ($\text{R}^1 = \text{Phenyl}$; $\text{R}^2 = \text{Phenyl}$):

Schmelzpunkt: 73-75 °C

Analyse: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 75,56; H 6,67

gefunden: C 75,48; H 6,65

NMR-Untersuchungen ergaben, daß das Erzeugnis zu 80 - 90 % aus *cis*-5-Benzylloxy-2-phenyl-1,3-dioxan bestand.

(3) **5-Benzylloxy-2-(2-furyl)-1,3-dioxan** ($\text{R}^1 = 2\text{-Furyl}$; $\text{R}^2 = \text{Phenyl}$):

Schmelzpunkt: 50-52 °C

Analyse: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 69,21; H 6,20

gefunden: C 69,44; H 6,00

Das NMR-Spektrum zeigte, daß es sich um ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Isomeren in einem Verhältnis von etwa 70:30 handelte. Die Trennung der Isomere durch fraktionierte Kristallisation aus Hexan und Benzol führte zur Isolierung der reinen *cis*-Komponente, Schmelzpunkt 63-64 °C.

(4) **5-Benzylloxy-2-chlormethyl-1,3-dioxan** ($\text{R}^1 = \text{Chlormethyl}$; $\text{R}^2 = \text{Phenyl}$):

Siedepunkt: 100-105 °C/0,025 mm Hg

Das NMR-Spektrum entsprach der angegebenen Struktur und zeigte einen Anteil des *cis*-Isomers von 52 %; der Rest war das *trans*-Isomer.

Analyse: berechnet für C₁₂H₁₅ClO₃: C 59,38; H 6,23
gefunden: C 59,56; H 6,49

Die Herstellung wurde wiederholt, und das Isomergemisch wurde mittels Säulenchromatographie getrennt. Das reine *cis*-Isomer fiel als fester Stoff an, Schmelzpunkt 38-39 °C, und das *trans*-Isomer als Flüssigkeit, n_D²²: 1,5200.

(5) **5-(2-Methylbenzyloxy)-2-chlormethyl-1,3-dioxan**

(R¹ = Chlormethyl; R² = 2-Methylphenyl):

Das Erzeugnis wurde zweifach umkristallisiert aus Benzol und Petrolether, Ausbeute: 2,2 g 5-(2-Methylbenzyloxy)-2-chlormethyl-1,3-dioxan, Schmelzpunkt: 62-63 °C, Analyse per NMR-Spektroskopie ergab 98 % *cis*-Isomer.

Analyse: berechnet für C₁₃H₁₇ClO₃: C 60,82; H 6,82
gefunden: C 60,84; H 6,66

(6) **5-(2-Fluorbenzyloxy)-2-(methoxymethyl)-1,3-dioxan**

(R¹ = Methoxymethyl; R² = 2-Fluorphenyl):

Die Isomere wurden getrennt mittels Passage durch eine Kieselgelsäule unter Verwendung von Gemischen aus Petrolether und Essigsäureethylester als Laufmittel.

Die kombinierten und konzentrierten ersten Fraktionen ergaben 3,0 g *trans*-5-(2-Fluorbenzyloxy)-2-(methoxymethyl)-1,3-dioxan, Siedepunkt: 151-152 °C/1,5 mm Hg. Die kombinierten und konzentrierten späteren Fraktionen ergaben 5,2 g *cis*-5-(2-Fluorbenzyloxy)-2-(methoxymethyl)-1,3-dioxan, Schmelzpunkt: 31-32 °C. Die IR- und NMR-Spektren der beiden Erzeugnisse entsprachen den angegebenen Strukturen.

Analyse: berechnet für C₁₃H₁₇FO₄: C 62,21; H 7,09
gefunden (*trans*-Isomer): C 62,44; H 6,85
gefunden (*cis*-Isomer): C 62,25; H 6,85

Beispiel 7

Herbizide Wirkung im Vor- und Nachauflauf

Die herbizide Wirkung der substituierten 5-Benzoyloxy-1,3-dioxane im Vor- und Nachauflauf wurde wie folgt getestet:

Limabohnen, Mais, grüner Salat, Baumwolle, Fingergras und Hühnerhirse wurden nebeneinander in Reihen gepflanzt. Der zu prüfende Stoff wurde in einem Azeton-Wasser-Gemisch gelöst und zum Voraufauftest in einer Konzentration von 4,48 bzw. 6,72 Kilogramm pro Hektar auf den Boden gesprüht. Beim Nachaufauftest wurden die Pflanzen rund zwei Wochen nach der Pflanzung mit dem gleichen Azeton-Wasser-Gemisch in einer Konzentration von 4,48 bzw. 6,72 Kilogramm zu prüfendem Stoff pro Hektar besprüht. Zwei Wochen nach der Anwendung wurde die Wirksamkeit des Stoffes beim Vor- wie auch beim Nachaufauftest ausgewertet. Zu Vergleichszwecken wurden bei beiden Tests auch Pflanzen unbehandelt belassen. Die Ergebnisse des Voraufauftests sind in Tabelle I, die Ergebnisse des Nachaufauftests in Tabelle II dargestellt. Soweit in den Tabellen I und II keine Ergebnisse angegeben sind, wurde die herbizide Wirkung nicht gemessen.

Für herbizide Anwendungen werden die aktiven 1,3-Dioxane der Formel **(2)** mit Hilfsstoffen und Trägerstoffen vermischt, wie sie normalerweise bei landwirtschaftlichen Anwendungen zum Einsatz kommen. Somit können diese herbizid wirksamen Verbindungen je nach der gewünschten Anwendungsform als Granulate, als Pulver, als emulgierbares Konzentrat, als Lösung oder als beliebige andere bekannte Arten von Formulierungen vorliegen. Bevorzugte Formulierungen für herbizide Anwendungen im Vor- wie auch Nachauflauf sind Pulver, emulgierbare Konzentrate und Granulate. Diese Formulierungen können von 0,5 bis zu 95 Gewichtsprozent des Wirkstoffs enthalten.

TABELLE I

Herbizide Wirkung substituiertes 1,3-Dioxane der Formel **(2)** im Voraufauf
(in **prozentualer Vernichtung bei Testdosierung**)

Verbindung aus Beispiel	Dosierung kg/ha	Testpflanzen						
		Nutzpflanzen			Unkräuter			
		A	B	C	D	E	F	
		Vernichtung der Pflanzen in Prozent bei Testdosierung						
1	6,72*	0	0		0	100	100	
2	4,48	75	100	0		100		cis-Isomer
2	4,48	0	0	0		10		trans-Isomer
3	4,48		35		0	100	90	cis-Isomer
4	4,48		50		0	100	95	cis-Isomer
5	4,48*	0	100	0		100		

Testpflanzen:

- A - Limabohne
- B - Mais
- C - grüner Salat
- D - Baumwolle
- E - Fingergras
- F - Hühnerhirse

* Im Beispiel erhaltenes Isomeren-Gemisch; die Dosierung ist die des angewandten *cis*-Gehalts.

TABELLE II

Herbizide Wirkung substituierter 1,3-Dioxane der Formel **(2)** im Nachauflauf

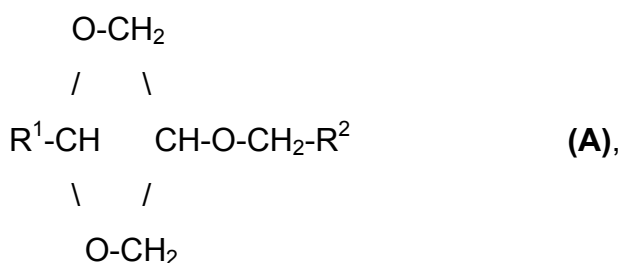
Verbindung aus Beispiel	Dosierung* kg/ha	Testpflanzen (Vernichtung in Prozent bei Testdosierung)			
		Nutzpflanzen		Unkräuter	
		Mais	Baumwolle	Fingergras	Hühnerhirse
1	4,48	100	0	100	100
2	4,48	0		20	80
3	4,48	100	0	100	100
4	6,72**		0	60	20
5	6,72	0		80	70

* Dosierung der Isomerenmischung wie hergestellt

** Dosierung ist die des angewandten *cis*-Gehalts.

DOKUMENT A

Die vorliegende Anmeldung betrifft neuartige Verbindungen der Formel **(A)**:



worin

R¹, d. h. der Substituent in der 2-Position am Ring, ein Alkyl, Haloalkyl, Alkoxyalkyl, Heteroaryl oder ein gegebenenfalls substituiertes Aryl ist;

sich die Gruppe der Formel **-O-CH₂-R²** an der 5-Position befindet;

der Rest **R**² ein einwertiger aromatischer Phenyl-, Furyl- oder Thienylrest ist, der gegebenenfalls mit bis zu drei Resten **X** substituiert ist, die aus Halogen, -CN, -CF₃, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy ausgewählt sind.

In bevorzugten Verbindungen der Formel **(A)** ist

R¹ ein Phenyl, Furyl oder ein Alkyl- oder Haloalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R² vorzugsweise Phenyl, das gegebenenfalls mit einem Rest **X** an der 2- (d. h. ortho-) Position substituiert ist, insbesondere Phenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2-Methylphenyl.

Die Verbindungen der Formel **(A)** eignen sich als Konservierungsmittel für wäßrige Lösungen, die in der Regel durch Einwirkung von Bakterien und Pilzen verderben. Sie sind in niedrigen Konzentrationen wirksam und in den verwendeten Mengen nicht giftig.

Die Verbindungen der Formel **(A)** liegen in zwei stereoisomeren Formen vor. In einem Isomer liegen die Reste **R¹** und **-O-CH₂-R²** im *cis*-Verhältnis, im anderen im *trans*-Verhältnis zueinander vor.

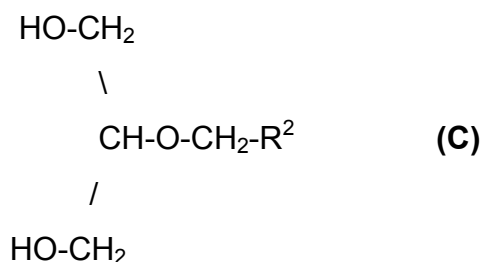
Es ist nicht nötig, diese Isomere zu trennen oder zu isolieren, weil sie sich gleichermaßen für den gewünschten Zweck eignen.

Es ist allgemein bekannt, daß viele wäßrige Zusammensetzungen stark dazu neigen, sich unter Einwirkung von Bakterien und Pilzen zu zersetzen und zu verderben. Beispiele für solche Zusammensetzungen sind Emulsionen wie kosmetische Mittel, Dispersionsfarben und Schneidöle oder Erzeugnisse wie Kerosin und Heizöl, die durch Kondensation Wasser aufnehmen.

Die erfindungsgemäßen Erzeugnisse lassen sich herstellen, indem ein Aldehyd der Formel **(B)**



mit einer Verbindung der Formel **(C)**



unter standardmäßigen Kondensationsbedingungen zum Reagieren gebracht wird.

Die Verbindungen **(C)** erhält man durch Reaktion von **Glycerin** mit einer Verbindung der Formel **(D)**



worin R^2 dieselbe Bedeutung hat wie oben (siehe unter Formel (A)) und Y ein Halogenatom ist.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

Beispiel 1

(1) **5-Benzyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan** (R^1 = Phenyl; R^2 = Phenyl in der Formel (A)).

Ein Gemisch aus 5,0 g 2-Benzyloxy-1,3-propandiol (hergestellt durch Reaktion von Glycerin mit Benzylchlorid), 3,3 g Benzaldehyd und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure wurde in einem Dreihals-Rundkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler in einem Ölbad auf 130 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur heruntergekühlt und in Ether aufgelöst. Die Etherlösung wurde mit 10%igem Natriumkarbonat und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung auf wasserfreiem Natriumsulfat wurde der Ether unter vermindertem Druck entfernt. Die Destillation des rohen Öls ergab 3,3 g 5-Benzyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan.

Analyse:	berechnet für $C_{17}H_{18}O_3$:	C 75,56; H 6,67
	gefunden:	C 75,49; H 6,64

Beispiele 2 bis 5

Unter analogen Bedingungen wurden folgende Verbindungen hergestellt:

(2) **5-Benzyloxy-2-(2-furyl)-1,3-dioxan** (R^1 = 2-Furyl; R^2 = Phenyl):

Analyse:

berechnet für $C_{15}H_{16}O_4$:	C 69,21; H 6,20
gefunden:	C 69,44; H 6,00

(3) **5-Benzyloxy-2-chlormethyl-1,3-dioxan** (R^1 = Chlormethyl; R^2 = Phenyl):

Analyse:

berechnet für $C_{12}H_{15}ClO_3$:	C 59,38; H 6,23
gefunden:	C 59,56; H 6,49

(4) **2-Chlormethyl-5-(2-methylbenzyloxy)-1,3-dioxan**

(R^1 = Chlormethyl; R^2 = 2-Methylphenyl):

Analyse:

berechnet für $C_{13}H_{17}ClO_3$: C 60,82; H 6,82

gefunden: C 60,84; H 6,66

(5) **5-(2-Fluorbenzyloxy)-2-(methoxymethyl)-1,3-dioxan**

(R^1 = Methoxymethyl; R^2 = 2-Fluorphenyl):

Analyse:

berechnet für $C_{13}H_{17}FO_4$: C 62,21; H 7,09

gefunden: C 62,34; H 6,85

Beispiel 6

Zur Veranschaulichung der Wirksamkeit von **5-Benzyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan** als Konservierungsmittel in einer herkömmlichen Dispersionsfarbe wurden Formulierungen, die 0,1 % **5-Benzyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan** (I) und 0,1 % p-Hydroxybenzoesäuremethylester (II) enthielten, mit Farben ohne zusätzliche Konservierungsmittel (III) verglichen. p-Hydroxybenzoesäuremethylester ist ein herkömmliches Konservierungsmittel.

Für den Test der Konservierungseigenschaften dieser Zusammensetzungen wurde folgendes Verfahren verwendet:

Proben von fünfzig Gramm wurden mit 0,05 ml einer 24 Std. alten Nährbouillonkultur von *Pseudomonas aeruginosa* geimpft, so daß die Proben anfangs eine Bakterienzahl von rund einer Million pro Gramm aufwiesen. Dann wurden die geimpften Proben bei 30 °C aufbewahrt. Eine, 24 bzw. 74 Stunden nach der Impfung wurden Bakterienzählungen vorgenommen.

Die Ergebnisse sind aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich:

Dispersionsfarbe Nr.	Bakterienzahl nach		
	1 Std.	24 Std.	72 Std.

I	74×10^4	< 100	< 100
II*	100×10^4	240×10^5	520×10^3
III*	380×10^4	$> 300 \times 10^5$	$> 300 \times 10^5$

*Vergleichsprobe.