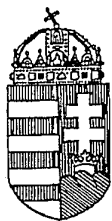


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 524 B

(21) A bejelentés száma: 3368/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 07. 21.
(30) Elsőbbségi adatok:
21194 A/86 1986. 07. 21. IT

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 405/06

(40) A közzététel napja: 1988. 05. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 01. 28. SZKV 92/01

(72) Feltalálók:

Colle, Roberto, Milánó (IT)
Garavaglia, Carlo, Milánó (IT)
Mirena, Luigi, Milánó (IT)
Ratti, Giuseppina, Milánó (IT)

(73) Szabadalmaz:

Istituto Guido Donegani S.p.A., Novara (IT)

(54) Eljárás 4-(fluorozott
alkoxi-alkoxi-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-származékok előállítására

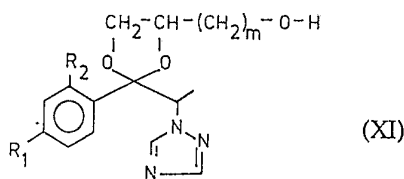
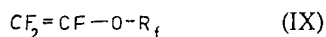
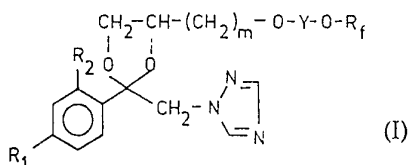
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 4-(fluorozott alkoxi-alkoxi-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-származékok, valamint sóik előállítására – a képletben

m értéke 1 vagy 2;
Y jelentése trifluor-etilén-csoport;
R₁ jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom,
R₂ jelentése hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluoratom; és

R_f jelentése 1–5 szénatomos polifluor-alkil-csoport, amely legalább 3 fluoratomot tartalmaz.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy egy (XI) általános képletű 4-(hidroxil-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-származékot nátrium-hidrid és szerves oldószer jelenlétében, vízmentes körülmények között (IX) általános képletű (polifluor-alkil)-(trifluorvinil)-éterrel – a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott – reagáltatnak és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyület sóját képezik.



A találmány tárgya eljárás 4-(fluorozott alkoxi-alko-
xi-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-száma-
zék előállítására. A találmány szerint előállított ve-
gyületek fungicid készítmények hatóanyagaként al-
kalmazhatók.

A 4338 327 számú amerikai egyesült államokbeli
szabadalmi leírás ismerteti a (XII) általános képletű
szubsztituált triazolil-dioxolán-származékokat, ahol a
(XII) képletben

R^1, R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidro-
génatom vagy halogénatom, vagy alkil-, alkoxi-,
nitro-, ciano- vagy trifluor-metil-csoport;

n értéke 0 vagy 1;

X jelentése oxigén- vagy kénatom; és

R^4 jelentése alkil-, mono-, di- vagy trihalogén-alkil-,
(alkil-oxi)-alkil-, mono-, di- vagy trihalo-
gén-(alkil-oxi)-alkil-, rövidszénláncú alkenil-,
2-propinil-, 3-halogén-2-propinil-, cikloalkil-,
aril-, aril-alkil- vagy aril-alkenil-csoport.

Azt tapasztaltuk, hogy az olyan dioxolán-származé-
kok, amelyek a dioxolángyűrűben szubsztituensként
fluorozott csoportot tartalmaznak, erősebb fungicid ha-
tással rendelkeznek.

Ennek alapján a találmány tárgya eljárás az (I) álta-
lános képletű vegyületek előállítására, ahol az (I) kép-
letben

m értéke 1 vagy 2;

Y jelentése trifluor-etilén-csoport;

R_1 jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom;

R_2 jelentése hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluor-
atom; és

R_f jelentése 1–5 szénatomos polifluor-alkil-cso-
port, amely legalább 3 fluoratomot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább két
királis centrumot tartalmaznak. A vegyületeket általá-
ban diasztereoizomerek keverékékként kapjuk. E keve-
rékek fizikai módszerekkel – például oszlopkromatog-
ráfiával – a tiszta egyedi diasztereoizomerekké választ-
hatók szét. Minden egyes diasztereoizomer-pár enanti-
omer komponensei ismert módon elkülöníthetők.

A találmány magában foglalja az (I) általános képle-
tű vegyületek azon sóinak az előállítását is, amelyeket
szervetlen savakkal – például halogén-hidrogénsavak-
kal, így hidrogén-jodiddal, hidrogén-bromiddal vagy
sósavval, kénsavval, salétomsavval, tiociánsavval
vagy foszforsavval – képzünk; vagy amelyeket szerves
savakkal – például ecetsavval, propionsavval, hidrox-
ecetsavval, 2-hidroxi-propionsavval, piroszőlősavval,
fumársavval, malonsavval, p-toluol-szulfonsavval állí-
tunk elő.

Az (I) általános képletű vegyületekre példákat soro-
lunk fel az 1. táblázatban.

1. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

A vegyület száma (képlete)	R_1	R_2	m	Y	R_f
(1)	Cl	Cl	1	CF_2CFH	CF_3
(2)	Cl	Cl	2	CF_2CFH	CF_3
(3)	Cl	H	1	CF_2CFH	CF_3
(4)	Cl	Cl	1	CF_2CFH	CF_2-CF_3

A találmány szerinti eljárás szerint egy (XI) általá-
nos képletű 4-(hidroxi-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-
dioxolán-származékot nátrium-hidrid és szerves oldó-
szer jelenlétében, vízmentes körülmények között (IX)
általános képletű (polifluor-alkil)-(trifluor-vinil)-éterrel
reagáltatunk és kívánt esetben a kapott (I) általános
képletű vegyület sóját képezzük.

A (XI) általános képletű vegyületek előállítása is-
mert [lásd például: J. Org. Chem. 48, 242. (1983)].

Az (I) általános képletű vegyületek különösen erős fun-
gicid hatást mutatnak a gombanövények, tökfélék, szőlő-
fajták és gyümölcsfák kórokozó gombáival szemben.

Az alábbiakban példákat nevezünk meg olyan növé-
nyi fertőzésekre, amelyek a találmány szerinti vegyüle-
tekkel leküzdhetők:

- *Erysiphe graminis* (gabonaféléken);
- *Sphaeroteca fuliginea* (tökféléken, például az
uborkán);
- *Puccinia* (gabonaféléken);
- *Septoria* (gabonaféléken);
- *Helminthosporium* (gabonaféléken);

- *Rhynchosporium* (gabonaféléken);
 - *Podosphaera leucotricha* (almafán);
 - *Uncinula necator* (szőlőfajtákon);
 - *Venturia inaequalis* (almafán);
 - *Pyricularia oryzae* (rizsféléken);
 - *Botrytis cinerea*;
 - *Fusarium* (gabonaféléken);
- és egyéb megbetegedések.

Az (I) általános képletű vegyületeknek további elő-
nyei is vannak: fungicid hatásuk mind megelőző, mind
gyógyító céllal hasznosítható, és teljes mértékben elvi-
selhetők a gombákkal szemben védeni kívánt növé-
nyek számára.

A megelőző és gyógyító célú alkalmazás során mu-
tatott erős fungicid hatáson kívül az (I) általános képle-
tű vegyületeket a szisztémikus jellegű hatások is jel-
lemzik. E karakter következtében a találmány szerinti
vegyületek képesek bejutni a növények edényrend-
szerébe, és olyan helyen is kifejűk a hatásukat (például
a leveleken), amelyek igen távol vannak alkalmazásuk
helyétől (például a gyökerektől).

A gyakorlati mezőgazdasági felhasználás során általában előnyös egy vagy több (I) általános képletű hatóanyag fungicid készítmény alakjában történő kijuttatása.

E készítményeket a növények bármely részére kijuttathatjuk: például a levelekre, szárakra, ágakra és a gyökerekre; vagy a magvakra vetés előtt; vagy a növényt körülvevő talajra. A készítmények lehetnek például száraz porok, nedvesíthető porok, emulgeálható koncentrátumok, paszták, granulátumok, oldatok és szuszpenziók. A készítmény fajtáját a felhasználástól függően kell megválasztanunk.

A készítményeket ismert módon állítjuk elő, például úgy, hogy a hatóanyagot oldószer és/vagy szilárd hígítószer, adott esetben felületaktív szer alkalmazásával hígítjuk vagy feloldjuk. Szilárd hígítószerként vagy vivőanyagként alkalmazható például szilícium-dioxid, kaolin, bentonit, talkum, diatomaföld, dolomit, kalcium-karbonát, magnézium-oxid, gipsz, agyagfélék, szintetikus szilikátok, attapulgit és szepiolit. Folyékony hígítószerként a vízen kívül különböző oldószerek használhatók, például: aromás oldószerek (benzol, xilolok, alkil-benzolok keverékei); klórozott aromás oldószerek (például klór-benzol); paraffinok (például kőolajpárlatok); alkoholok (például metanol; propanol, butanol); aminok és amidok (például dimetil-formamid); valamint ketonok (ciklohexanon, acetofenon, izoforon, eil-amil-eton); és észterek (például izobutil-acetát). Felületaktív szerként alkalmazhatók: alkil-szulfátok, alkil-szulfonsavak, alkil-aril-szulfonsavak nátrium-, kalcium- vagy trietanol-amin-sói; poli(oxi-etilézett)alkil-fenolok, etilén-oxiddal kondenzált zsírsavak; poli(oxi-etil)zsírsavak, poli(oxi-etil)szorbit-észterek, poli(oxi-etil)zsírok és ligninszulfonátok. A készítmények különleges célokra speciális adalékanyagokat is tartalmazhatnak, például tapadást elősegítő szereket, így gumiarábikumot, poli(vinil-alkohol)-t vagy poli(vinil-pirrolidon)-t.

Kívánt esetben a készítményekhez más, összegyézethető hatóanyagok – például fungicidok, növényi gyógyszerek, a növényi növekedést szabályzó anyagok, herbicidok, inszekticidok és műtrágyák – is adhatóak.

A hatóanyagok koncentrációja a készítményekben széles határok között változhat az adott hatóanyag, a termesztési mód, a növényi kórokozó, a környezeti feltételek és a készítmény formálási módjától függően. A hatóanyag koncentrációja általában 0,1 és 95 tömeg%, előnyösen 0,5 és 90 tömeg% között van.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-(2,4-Diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-[1,1,2-trifluor-2-(trifluor-metoxi)-etoxi-metil]-1,3-dioxolán [(1) képletű vegyület] előállítás

0,6 g nátrium-hidridet (55–60 t%-os olajos diszperzió alakjában) adunk 4 g 2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolán, 25 ml vízmentes dimetil-formamid és 25 ml vízmentes

dioxán oldatához 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz védelme alatt. Ezután a hőmérsékletet szobahőmérsékletre hagyjuk növekedni és a reakcióelegyet további 30 percig keverjük. Ekkor ismét 0 °C-ra hűtjük, a készüléket vákuum alá helyezzük, betápláljuk a (trifluor-metil)-(trifluor-etenil)-étert, és a reakcióelegyet e gázból álló atmoszférában, éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután vízbe öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így olajszerű terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. Az eluálást először n-hexán és etil-acetát 9:1 arányú keverékével, majd 1:1 arányú keverékével végezzük. Így 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk olajszerű alakban. E terméket színképi úton azonosítottuk.

IR (cm⁻¹): 1510, 1280, 1210, 1110;

¹H-NMR (60 MHz, TMS belső standard, CCl₄, δ ppm): 3,50–4,35 (m, 5H); 4,65 (s, széles, 2H); 6,00 (dt, 1H); 7,00–7,50 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

2. példa

2-(2,4-Diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-[1,1,2-trifluor-2-(trifluor-metoxi)-etoxi-etil]-1,3-dioxolán [(2) képletű vegyület] előállítás

0,17 g nátrium-hidridet (55–60 t%-os olajos diszperzió alakjában) adunk 25 ml vízmentes dimetil-formamidban és 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldott 2,5 g 2-(diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolánhoz 0 °C hőmérsékleten, nitrogéngáz alatt, majd a hőmérsékletet környezeti hőmérsékletre emelkedni engedjük, és az elegyet további 15 percig keverjük. Ekkor ismét 0 °C-ra hűtjük, a készüléket vákuum alá helyezzük, (trifluor-metil)-(trifluor-etenil)-étert táplálunk be, és az elegyet e vegyületből álló gázatmoszférában éjszakán át állni hagyjuk. Ekkor a reakcióelegyet vízbe öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatot vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és az olajszerű maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Az eluálást előbb n-hexán és etil-acetát 7:3 arányú keverékével, majd tiszta etil-acetáttal végezzük. Így sárga olaj alakjában 1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek jellemzését az alábbi színképi adatokkal végeztük.

IR (cm⁻¹): 1490, 1270, 1210, 1100

¹H-NMR (60 MHz, TMS belső standard, CDCl₄, δ ppm): 1,40–2,00 (m, 2H); 3,05–3,50 (m, 1H) 3,70–4,40 (m, 4H); 4,65 (s, széles, 2H); 5,75 (dt, 1H); 7,10–7,50 (m, 3H); 7,65 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

3. példa

2-(4-Klór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-[1,1,2-trifluor-2-(trifluor-metoxi)-etoxi-metil]-1,3-dioxolán [(3) képletű vegyület] előállítás

Az 1. vagy 2. példában leírt eljárással 5 g 2-(4-klór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-hidroximetil)-1,3-dioxánból kiindulva 2,5 g cím szerinti olajszerű anyagot kapunk, amelyet az alábbi színképi adatokkal jellemeztünk:

¹H-NMR (60 MHz, TMS belső standard, CDCl₄, δ ppm): 3,25–4,10 (m, 5H); 4,90 (s, széles, 2H); 5,55

(dm, 1H); 7,11–7,50 (m, 4H); 7,80 (s, 1H); 8,05 (s, 1H):

4. példa

2-(2,4-Diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-[1,1,2-trifluor-2-(perfluor-etoxi)-metil]-1,3-dioxolán [(4) képletű vegyület] előállítása

Az előző példákban leírt eljárást követve 3 g 2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolánból és $C_2F_5O-CF=CF_2$ -ből kiindulva 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk olajszerű formában, amelynek jellemzését az alábbi színképi adatokkal végeztük:

IR (cm^{-1}): 1510, 1280, 1230, 1100.

1H -NMR (60 MHz, TMS belső standard, $CDCl_4$, δ ppm): 3,5–4,30 (m, 5H); 4,75 (s, széles, 2H); 5,65 (dt, 1H); 7,10–7,60 (m, 3H); 7,85 (s, 1H) 8,10 (s, 1H).

Biológiai példák az (I) általános képletű vegyületek fungicid hatásának bemutatására

A példa

Az uborka lisztharmat-kórokozójára (*Sphaerotheca fuliginea* „Schlech” Salmon) kifejtett fungicid hatás vizsgálata

A preventív (megelőző) hatás vizsgálata

Uborkapalántákat (cv. Marketer) kondicionált környezetben cserepekben növesztettük, és a levelek alsó felületét befecskendeztük a vizsgálandó vegyületek 20 térf./térf% acetont tartalmazó vizes-acetonos oldatával, majd a palántákat kondicionált környezetben tartottuk egy napon át, és utána a levelek felső felületét befecskendeztük *Sphaerotheca fuliginea* conidiumait tartalmazó vizes szuszpenzióval (amelynek 1 ml-e 200 000 conidiumot tartalmazott). Ezután a növényeket a kondicionált környezetbe vittük vissza.

A gomba-kórokozóval történő 8 napos inkubációs időszak végén a fertőzés mértékét 100-tól 0-ig terjedő értékelő skála szerint pontoztuk: 100-as értéknek vettük az egészséges növényt, és 0 értéknek tekintettük a teljesen fertőzött növényt.

A gyógyító hatás vizsgálata

Uborkapalántákat (cv. Marketer) kondicionált környezetben cserepekben növesztettük, és a levelek felső felületét befecskendeztük *Sphaerotheca fuliginea* conidiumait tartalmazó vizes szuszpenzióval (amelynek 1 ml-e 200 000 conidiumot tartalmazott). A fertőzés után 24 órával a növények leveleinek mindkét felületét befecskendeztük a vizsgálandó vegyületek

20 térf./térf% acetont tartalmazó vizes acetonos oldatával.

A gomba-kórokozóval történő 8 napos inkubációs időszak végén – aminek során a növényeket megfelelően kondicionált környezetben tartottuk – a fertőzés mértékét 100-tól 0-ig terjedő értékelő skála szerint pontoztuk: 100-as értéknek vettük az egészséges növényt, és 0-értéknek tekintettük a teljesen fertőzött növényt.

Eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

B példa

A búza lisztharmat-kórokozójára (*Erysiphe graminis* D. C.) kifejtett fungicid hatás vizsgálata

A preventív hatás vizsgálata

Cserepekben, kondicionált környezetben növesztett búza (cv. Imerio) leveleinek mindkét felületét bepermeteztük a vizsgálandó vegyületek 20 térf./térf% acetont tartalmazó vizes-acetonos oldatával. Ezután a palántákat 1 napon át 20 °C hőmérsékleten, 70%-os viszonylagos páratartalom mellett kondicionált környezetben állni hagytuk, és utána a levelek mindkét felületét bepermeteztük *Erysiphe graminis* conidiumait tartalmazó vizes szuszpenzióval (amelynek 1 ml-e 200 000 conidiumot tartalmazott). Ezután a növényeket 24 órán át 21 °C hőmérsékleten, telített páratartalmú környezetben állni hagytuk, majd utána a gomba-kórokozóval kondicionált környezetben inkubáltuk.

A 12 napos inkubációs időszak végén vizuálisan értékeltük a fertőzés mértékét 100-tól 0-ig terjedő skála szerint: 100-as értéknek vettük az egészséges növényt, és 0 értéknek tekintettük a teljesen fertőzött növényt.

A gyógyító hatás vizsgálata

Cserepekben, kondicionált környezetben növesztett búza (cv. Imerio) leveleinek mindkét felületét bepermeteztük *Erysiphe graminis* conidiumait tartalmazó vizes szuszpenzióval (amelynek 1 ml-e 200 000 conidiumot tartalmazott). Ezután a növényeket 24 órán át telített páratartalmú környezetben 21 °C-on tartottuk, majd a levelek mindkét felületét bepermeteztük a vizsgálandó vegyületek 20 térf./térf% acetont tartalmazó vizes-acetonos oldatával.

A 12 napon át tartó inkubációs időszak elmúltával a fertőzés mértékét 100-tól 0-ig terjedő skála szerint pontoztuk: 100-as értéknek vettük az egészséges növényt, és 0 értéknek tekintettük a teljesen fertőzött növényt.

Eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat

A vegyület száma (képlete)	Adag g/l	Sphaerotheca fuliginea/uborka		Erysiphe graminis/búza	
		Preventív hatás	Gyógyító hatás	Preventív hatás	Gyógyító hatás
(I)	0,500	100	100	100	100
	0,250	100	100	100	100
	0,125	100	100	100	100
	0,060	100	100	100	100

A vegyület	Adag	Sphaerotheca fuliginea/uborka		Erysiphe graminis/búza	
száma (képlete)	g/l	Preventív hatás	Gyógyító hatás	Preventív hatás	Gyógyító hatás
(2)	0,500	100	100	100	100
	0,250	100	100	100	100
	0,125	100	100	100	100
	0,060	100	100	100	100

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű 4-(fluorozott alkoxi-alkoxi-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-szár mazékok, valamint sóik előállítására – ahol

m értéke 1 vagy 2;

Y jelentése trifluor-etilén-csoport;

R₁ jelentése klór-, bróm-, vagy fluoratom,

R₂ jelentése hidrogén-, klór-, bróm- vagy fluor-atom; és

R_f jelentése 1–5 szénatomos polifluor-alkil-csoport, amely legalább 3 fluoratomot tartalmaz –

azzal jellemezve, hogy egy (XI) általános képletű 4-(hidroxil-alkil)-2-fenil-2-(triazolil-metil)-dioxolán-szár mazékokot nátrium-hidrid és szerves oldószer jelenlétében, vízmentes körülmények között (IX) általános képletű (polifluor-alkil)-(trifluor-vinil)-éterrel – a szubsztituensek jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltunk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyület sóját képezzük.

