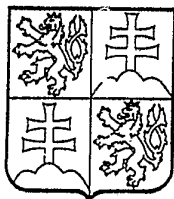


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

272 224

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>  
A 01 N 43/50//  
C 07 D 233/66

(21) PV 5490 - 87.Z  
(22) Přihlášeno 20 07 87  
(30) Právo přednosti od 21 07 86 GB  
(8617791)

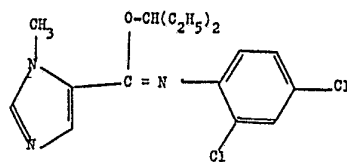
(40) Zveřejněno 14 03 90  
(45) Vydáno 14 10 91

(72) Autor vynálezu PETTMAN ROGER BRUCE, WYCHLING,  
WELLS NICHOLAS SECKER, LONDÝN (GB)

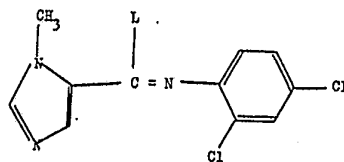
(73) Majitel patentu SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.,  
HAAG (NL)

(54) Fungicidní prostředek a způsob výroby jeho účinné složky

(57) Fungicidní prostředek sestávající z alespoň jednoho nosiče a fungicidně účinné složky, kterou je derivát imidazolu vzorce I. Tento derivát imidazolu se připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde L představuje odštěpitelnou skupinu s 3-pentanolem v přítomnosti báze.



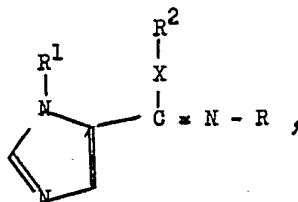
(I)



(II)

Vynález se týká fungicidního prostředku na bázi derivátu imidazolu a způsobu výroby tohoto derivátu imidazolu.

V publikované přihlášce Evropského patentu č. EP 0191514 A1 firmy Shell Internationale Research Maatschappij B. V. jsou popsány imidazol-5-karboximidáty obecného vzorce



kde

R představuje popřípadě substituovanou fenylskupinu,

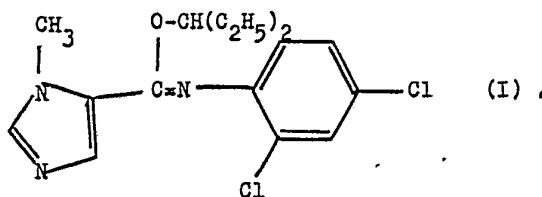
R<sup>1</sup> představuje popřípadě substituovanou alkyl-, cykloalkyl-, alkenyl, aryl nebo aralkylskupinu,

R<sup>2</sup> představuje popřípadě substituovanou alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, alkenyl-, aryl- nebo aralkylskupinu a

X představuje kyslík nebo síru nebo skupinu obecného vzorce -NR<sup>3</sup>-, kde R<sup>3</sup> představuje atom vodíku nebo alkylskupinu nebo

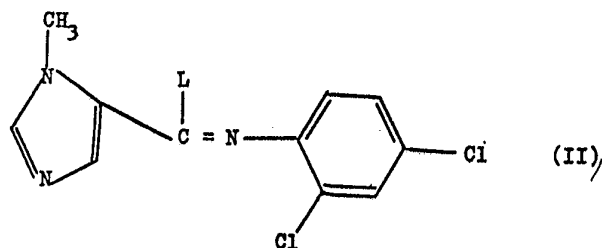
R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> dohromady, společně s mezilehlým atomem dusíku představují pěti- nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy.

Nyní se zjistilo, že jedna sloučenina spadající do shora uvedeného obecného vzorce, ale v EP 0191514 A1 specificky neuvedená, má obzvláštní význam jako fungicid. Touto sloučeninou je imidazolový derivát vzorce I



Předmětem vynálezu je fungicidní prostředek, který se vyznačuje tím, že obsahuje alespoň jeden nosič a jako účinnou složku sloučeninu vzorce I. Prostředek podle vynálezu s výhodou obsahuje alespoň dva nosiče, z nichž alespoň jedním je povrchově aktivní činidlo.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučeniny vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

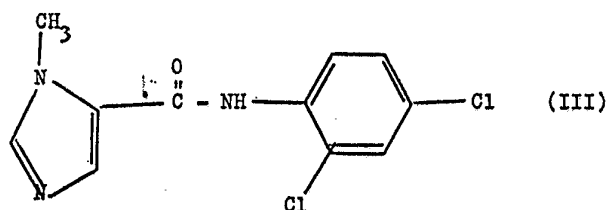
L představuje odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s 3-pentanolem v přítomnosti báze, přednostně roztoku kovového sodíku v pentanolu.

Odštěpitelnou skupinou L je účelně atom halogenu, s výhodou ohloru nebo bromu nebo alkoxykupina, přednostně alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku a nejvýhodněji methoxykupina.

Shora uvedený postup se může provádět v nepřítomnosti přídavného inertního rozpouštědla, například tehdy, když je pentanol v přebytku a tento přebytek působí jako rozpouštědlo. Alternativně může být přítomno přídavné inertní rozpouštědlo. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést dimethoxyethan, dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid a tetrahydrofuran. Dimethoxyethan a dimethylsulfoxid jsou obzvláště vhodné.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde L představuje atom halogenu se mohou účelně připravovat reakcí sloučeniny vzorce III



s halogenačním činidlem. Jako vhodná halogenační činidla je možno uvést thionylchlorid, thionylbromid, pentachlorid fosforečný, trichlorid fosforitý a tribromid fosforitý. Tuto reakci je možno popřípadě provádět v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je toluen, benzen, diethylether nebo tetrahydrofuran.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých L představuje alkoxykupinu je možno účelně připravovat z odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, kde L představuje atom halogenu reakcí s příslušným aloxidem sodným. Tato reakce se může popřípadě provádět v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako toluenu nebo alkoholu, například methanolu.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou buď známé sloučeniny nebo se jedná o sloučeniny, které je možno připravit postupy analogickými známým postupům, například postupům popsaným v R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 644.

Předmětem vynálezu je dále fungicidní prostředek obsahující nosič a jako účinnou přísadu shora definovaný derivát imidazolu vzorce I.

Prostředek podle vynálezu přednostně obsahuje 0,5 až 95 % hmotnostních účinné složky.

Jako nosič v prostředcích podle vynálezu přichází v úvahu jakákoliv látka, s níž lze účinnou přísadu mísit, která usnadňuje aplikaci účinné látky na požadované místo. Tímto místem může být například rostlina, osivo nebo půda. Kromě toho může nosič usnadňovat skladování, dopravu nebo manipulaci. Nosič může být pevný nebo kapalný, ale může se jednat i o látku za normálních podmínek plynnou, která je však stlačena do podoby kapaliny. Může se používat všech nosičů, kterých se obvykle používá při výrobě fungicidních prostředků.

Vhodné pevné nosiče zahrnují přírodní křemičitany, jako jsou křemeliny, křemičitany hořčíku, například mastky, křemičitany hořečnatouhlinité, například attapulgit a vermiculity, křemičitany hliníku, například kaolinity, montmorillonity a slídy, uhlíkatý vápenatý, síran vápenatý, syntetické hydratované oxidy křemíku a syntetické křemičitany vápníku nebo hliníku, prvky, například uhlík a síru, přírodní a syntetické pryskyřice, například kumaronové pryskyřice, polyvinylchlorid a styrenové polymery a kopolymery, pevné polychlorfenoly, bitumen, vosky, například včelí vosk, parafinový vosk a chlorované minerální vosky a pevná hnojiva, například superfosfáty.

Vhodné kapalné nosiče zahrnují vodu, alkoholy, například isopropanol a glykoly, ketony, například aceton, methylethylketon, methylišobutylketon a cyklohexanon, ethery, aromatické nebo aralifatické uhlovodíky, například benzen, toluen a xylen, ropné frakce, například petrolej a lehké minerální oleje, chlorované uhlovodíky, například tetrachlormethan, perchlorethylen a trichlorethan. Často jsou vhodné směsi různých kapalin.

Fungicidní prostředky se často připravují a převážejí v koncentrované formě a před použitím se ředí. Proces ředění usnadňují malá množství nosiče v podobě povrchově aktivního činidla. Takže výhodně alespoň jeden z nosičů v prostředku podle vynálezu je povrchově aktivní činidlo. Prostředek může obsahovat například alespoň dva nosiče, z nichž alespoň jeden je povrchově aktivní činidlo.

Povrchově aktivními činidly mohou být emulgátory, dispergační činidla nebo smáčedla. Mohou být neiontová nebo iontová. Příklady vhodných povrchově aktivních činidel zahrnují sodné nebo vápenaté soli polyakrylových kyselin a ligninsulfonových kyselin, kondenzační produkty mastných kyselin nebo alifatických aminů nebo amidů, obsahujících alespoň 12 atomů uhlíku v molekule s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem; estery mastných kyselin s glycerolem, sorbitanem, sacharozou nebo pentaethythrilem; kondenzáty těchto sloučenin s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem; kondenzační produkty mastných alkoholů nebo alkylfenolů, například p-oktylfenolu nebo p-oktylkresolu s ethylenoxidem a/nebo propylenoxidem; sulfáty nebo sulfonáty těchto kondenzačních produktů; alkalioké soli nebo soli alkalických zemin, výhodně sodné soli, esterů kyseliny sírové nebo sulfonových kyselin, obsahujících výhodně alespoň 10 atomů uhlíku v molekule, například natrium laurylsulfát, sekundární natrium alkylsulfáty, sodné soli sulfonovaného ricinového oleje a natrium alkylarylsulfonáty, jako je natriumdodecylbenzensulfonát; a polymery ethylenoxidu a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu.

Prostředky podle vynálezu mohou být vyráběny například smáčitelné prášky, popraše, granuláty, roztoky, emulgovatelné koncentráty, emulze, suspenzní koncentráty a aerosoly. Smáčitelné prášky obvykle obsahují 25, 50 nebo 75 % hmotnostních účinné složky a obvykle

obsahují, kromě pevného inertního nosiče, 3 - 10 % hmotnostních dispergačního činidla a v případě potřeby 0 - 10 % hmotnostních stabilizátorů a/nebo dalších přísad, jako jsou penetrační činidla a lepidla. Popraše se obvykle vyrábějí jako koncentráty o podobném složení jako smáčitelné prášky, avšak bez dispergačního činidla, a mohou se ředit na poli dalším pevným nosičem za vzniku prostředků, obvykle obsahujících 1/2 až 10 % hmotnostních účinné složky. Granuláty se obvykle připravují o velikosti granulí 1,676 až 0,152 mm a mohou se připravovat aglomerací nebo impregnací.

Obvykle obsahují granule 1/2 až 25 % hmotnostních účinné složky a 0 až 10 % hmotnostních přísad, jako jsou stabilizátory, zpomalovače uvolňování a pojiva. Emulgovatelné koncentráty obvykle obsahují kromě rozpouštědla a v případě potřeby doplňkového rozpouštědla, 1 až 50 % (hmotnost/objem) účinné složky, 2 až 20 % (hmotnost/objem) emulgátoru a 0 až 20 % (hmotnost/objem) dalších přísad, jako jsou stabilizátory, penetrační činidla a inhibitory koroze. Suspenzní koncentráty se obvykle připravují tak, aby se získal stálý, nesedimentující tekutý produkt, a obvykle obsahují 10 až 75 % hmotnostních účinné složky, 0,5 až 15 % hmotnostních dispergačního činidla, 0,1 až 10 % hmotnostních suspenzních činidel, jako jsou ochranné koloidy a thixotropní činidla, 0 až 10 % hmotnostních dalších přísad, jako jsou odpěňovadla, inhibitory koroze, stabilizátory, penetrační činidla nebo lepidla a vodu nebo organickou kapalinu, ve které je aktivní složka v podstatě nerozpustná. V prostředku mohou být též rozpuštěny určité organické pevné látky nebo anorganické soli pro zabránění sedimentace nebo jako nemrznoucí přísady pro vodu.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají vodné suspenze a emulze, například kompozice získané zředěním smáčitelného prášku nebo koncentrátu podle vynálezu vodou. Uvedené emulze mohou být typu voda v oleji nebo typu olej ve vodě, popřípadě mohou vykazovat hustotou "majonézovou" konzistencí.

Prostředky mohou rovněž obsahovat další přísady, například sloučeniny vykazující pesticidní, zvláště insekticidní, akaricidní, herbicidní nebo fungicidní vlastnosti.

Zvláštní význam pro zvýšení doby účinnosti sloučenin podle vynálezu má použití nosiče, který způsobuje pomalé uvolňování fungicidních sloučenin do prostředí rostliny, která má být chráněna. Takové prostředky se zpomaleným uvolňováním se mohou například vkládat do půdy v blízkosti kořenů vinné révy nebo mohou obsahovat lepidla, která umožňují jejich aplikaci přímo na kmen vinné révy.

Vynález má široké použití při ochraně kulturních plodin proti houbovému napadení. Typické plodiny, které mohou být s úspěchem chráněny, jsou například vinná réva, obilí, jako je pšenice a ječmen, rýže a fazole. Doba působení ochrany závisí na zvolené sloučenině a dále na řadě vnějších faktorů, jako je podnebí. Účinek těchto vnějších faktorů je zmírňován použitím vhodné formulace. Dávky se obvykle pohybují v rozmezí 0,1 až 10 kg účinné složky na hektar (kg/ha), výhodně 0,1 až 1 kg/ha.

Vynález bude dále objasněn pomocí následujících příkladů.

#### Příklad 1

Příprava 1-ethylpropyl-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidátu

N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboxamid (2,0 g) se refluxuje v thionylchloridu (50 ml) po dobu 2 hodin. Přebytek thionylchloridu se odpaří a zbytek se suspenduje v dimethoxyethanu (25 ml). K roztoku se přidá roztok sodíku (0,4 g) v 3-pentanolu (35 ml) a reakční směs se refluxuje po dobu 18 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do chloroformu, promyje vodou a vysuší síra-

nem hořečnatým. Chloroform se odpaří za sníženého tlaku za vzniku oleje, který se chromatograficky přečistí. Požadovaný produkt se získá jako světle žlutý olej.

Analýza pro  $C_{16}H_{19}Cl_2N_3O$  :

nalezeno C 56,5, H 5,7, N 12,3

vypočteno C 56,5, H 5,6, N 12,3.

### Příklad 2

Příprava 1-ethylpropyl-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidátu

a) Příprava methoxy-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidátu

Thionylchlorid (22,5 ml, 0,3 molu v toluenu (50 ml) se v průběhu 1 hodiny přidává k suspenzi N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboxamidu (54 g, 0,2 molu) v refluxujícím toluenu (450 ml) a výsledná směs se přes noc míchá pod refluxem. 250 ml toluenu se oddestiluje, pak se 250 ml toluenu přidá a znovu se 300 ml toluenu oddestiluje. Připraví se roztok methoxidu sodného v methanolu přidáním kovového sodíku (13,8 g, 0,6 molu) k methanolu (200 ml) a výsledný roztok se ochladí na  $-5^{\circ}\text{C}$ . Ochlazený roztok methoxidu sodného v methanolu se přidá k suspenzi, která byla předem ochlazená na  $-5^{\circ}\text{C}$  a výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá 250 ml vody a organická vrstva se oddělí, dvakrát promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Organická frakce se odpaří do sucha v rotačním odpařováku a trituruje se s hexanem. Získá se methoxy-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidát (52,6 g).

b) Příprava 1-ethylpropyl-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidátu

K roztoku methoxy-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboximidátu (993 g, 3,5 molu) získaného podle odstavce a) v 3-pentanolu (3 litry, 27,5 molu) se pod mírným refluxem po malých dávkách přidává sodík (asi 1,5 g), dokud se nerozeběhne reakce. Reakční směs se 8 hodin míchá pod refluxem za pomalého odstraňování vytvořeného methanolu až do dosažení 99 % konverze, což se zjistí plynovou chromatografií. Pak se přidá další množství sodíku (asi 0,5 g) a za atmosférického tlaku se oddestiluje asi 100 ml 3-pentanolu. Reakční směs se pak odpaří v rotačním odpařováku dosucha, zbytek se rozpustí v hexanu (asi 3 litry), dvakrát promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po dalším odpaření v rotačním odpařováku a odplynění se získá 1-ethylpropyl-N-(2,4-dichlorfenyl)-1-methylimidazol-5-karboxamidát (1116 g).

### Příklad 3

Fungicidní účinek sloučenin podle vynálezu byl zjišťován pomocí následujících testů:

a) přímý ochranný účinek proti plísni šedé vinné révy (*Botrytis cinerea* Bop)

Test využívá postřik na list pro přímou ochranu. Spodní povrch listů vinné révy (odrůdy Cabernet Sauvignon) se postřikají roztokem účinné látky ve směsi voda/acetone objemově 1 : 1 s obsahem 0,04 % hmotnostního "Tritonu X-155" (obohodní označení) (oktylfenolpolyoxyethylenové povrchově aktivní činidlo), v dávce 1 kg účinné látky na hektar, za použití pásového postřikovače o kapacitě 620 l/ha. Po 24 hodinách v normálních podmínkách skleníku se spodní povrch listů rostlin naočkuje postřikáním vodným roztokem, obsahujícím  $10^5$  konidií/ml. Naočkováné rostliny se umístí na 24 hodin v komoře s vysokou vlhkostí, 5 dnů se udržují v normálních podmínkách skleníku a pak se vrátí na 24 hodin do komory s vysokou vlhkostí. Vyhodnocení je založeno na procentuál-

ním podílu plochy listu, pokryté sporami u ošetřených listů ve srovnání s kontrolními listy.

b) Účinek proti skvrnitosti listů u pšenice (*Leptosphaeria nodurum*; Ln.)

Test je na přímý antisporelační účinek za použití postřiku na list. Listy rostlin pšenice (odrůdy Mardler) ve stádiu prvního listu se naočkují postřikem vodnou suspenzí, obsahující  $8 \times 10^5$  spor/ml. Naočkované rostliny se umístí na 24 hodin v komoře s vysokou vlhkostí. Pak se rostliny ošetří postřikem v dávce 1 kg účinné látky na hektar za použití pásového postřikovače, popsaného v testu a). Po usušení se rostliny umístí na 5 dnů do normálních skleníkových podmínek, načež se provede vyhodnocení. Vyhodnocení je založeno na porovnání procentuálního podílu plochy listů, pokryté sporami u ošetřených rostlin ve srovnání s kontrolními rostlinami.

o) Účinek proti padlí travního ječmene (*Erysiphe graminis* f.sp. *hordei*; Eg)

Test prokazuje přímý antisporelační účinek při použití postřiku na list. Listy semenáčků ječmene, kultivaru Golden Promise, se naočkují den před ošetřením testovanou sloučeninou poprášením konidii padlí. Naočkované rostliny se umístí přes noc do skleníku s okolní teplotou a vlhkostí. Pak se rostliny postřikají v dávce 1 kg účinné látky na hektar pomocí pásového postřikovače, popsaného v postupu a). Po usušení se rostliny vrátí do komory s teplotou a vlhkostí okolí na dobu 7 dnů, načež se provede vyhodnocení. Vyhodnocení je založeno na porovnání plochy listu pokryté sporami u ošetřených rostlin ve srovnání s kontrolními rostlinami.

d) Účinek proti rzi bobové (*Uromyces fabae* Uf)

Test je zaměřen na přímý antisporelační účinek za použití postřiku na list. Rostliny jsou umístěny vždy po jedné v květináčích a naočkují se postřikem vodnou suspenzí, obsahující  $5 \times 10^4$  spor/ml a malé množství "Tritonu X-155", na horní povrch každého listu 20 až 24 hodiny před ošetřením testovanou sloučeninou. Naočkované rostliny se umístí přes noc v komoře s vysokou vlhkostí, vysuší ve skleníku při teplotě okolí a pak postřikají na horní povrch listů v dávce 1 kg/ha účinné látky za použití pásového postřikovače, popsaného v odstavci a). Po ošetření se rostliny umístí do skleníku. Vyhodnocení se provádí 11 až 14 dnů po ošetření. Symptomy se vyhodnocují z relativní hustoty sporulujících pučhýřků u každé rostliny ve srovnání s kontrolními rostlinami.

e) Účinek in vitro proti *Pseudocercospora herpotrichoides*; PhI

Při tomto testu se zkouší účinek sloučenin "in vitro" proti tomuto plísňovému onemocnění.

Zkoušená sloučenina se rozpustí nebo suspenduje v acetonu a přidá k roztavenému bramborovému dextrozovému agaru o poloviční síle v takovém množství, aby výsledná koncentrace sloučeniny byla 100 ppm a acetonu 3,5 %. Po ztuhnutí agaru se misky inokulují kotoučky agarového mycelia o průměru 6 mm odebranými z 14 dnů staré kultury *Pseudocercospora herpotrichoides*.

Misky se inkubují 12 dnů při 20 °C a měří se radiální růst od přeneseného inokula.

Rozsah potlačení choroby při všech shora uvedených testech se charakterizuje vhodným stupněm na základě porovnání s kontrolními rostlinami, které byly postříkány pouze ředidlem, podle následujících kritérií:

- 0 méně než 50 % potlačení choroby  
 1 přibližně 50 až 80 % potlačení choroby  
 2 větší než 80 % potlačení choroby

Výsledky shora uvedených testů jsou uvedeny v tabulce I :

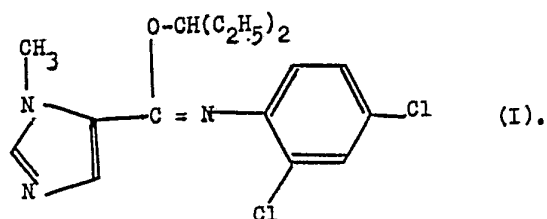
Tabulka 1

Fungicidní účinek

| Bop | Ln | Eg | Uf | PhI |
|-----|----|----|----|-----|
| 2   | 2  | 2  | 2  | 2   |

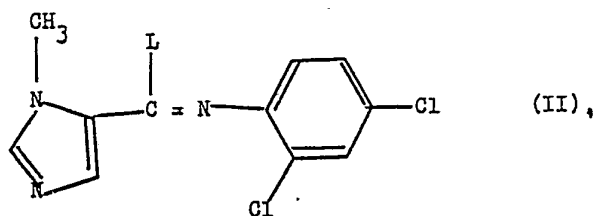
# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jeden nosič a účinnou složku, kterou je derivát imidazolu vzorce I



2. Fungicidní prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň dva nosiče, z nichž alespoň jeden je povrchově aktivním činidlem.

3. Způsob výroby derivátu imidazolu vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá sloučenina obecného vzorce II



kde

L představuje odštěpitelnou skupinu, reagovat s 3-pentanolem v přítomnosti báze,

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s roztokem kovového sodíku v pentanolu.

5. Způsob podle bodu 3 nebo 4, vyznačující se tím, že L představuje halogen nebo alkoxy skupinu.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že L představuje atom chloru, atom bromu nebo methoxy skupinu.