



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 49/825
C 07 C 49/84
C 07 C 69/017



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

633 509

⑳ Gesuchsnummer: 3410/81

⑥② Teilgesuch von: 4513/77

②② Anmeldungsdatum: 12.04.1977

③⑩ Priorität(en): 14.04.1976 DE 2616479

②④ Patent erteilt: 15.12.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1982

⑦③ Inhaber:
Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Biberach/Riss (DE)

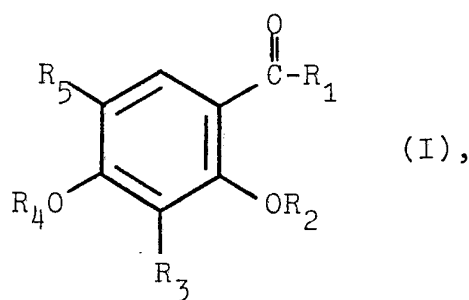
⑦② Erfinder:
Dr. Rolf Brickl, Biberach 1 (DE)
Dr. Hans Eberhardt, Biberach 1 (DE)
Dr. Karl-Richard Appel, Biberach 1 (DE)
Dr. Uwe Lechner, Ummendorf (DE)
Dr. Walter Merk, Biberach 1 (DE)

⑦④ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine.**

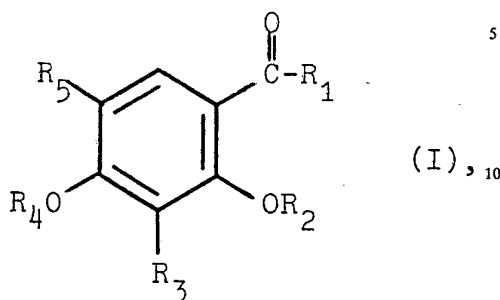
⑤⑦ Neue substituierte Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Bromierung bzw. Chlorierung von in 3- und/oder 5-Stellung unsubstituierten Perfluoracylresorcinen hergestellt. Die Umsetzung erfolgt, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen -20 und + 150°C. Die Symbole in der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften. Sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze, sie wirken hemmend auf verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I

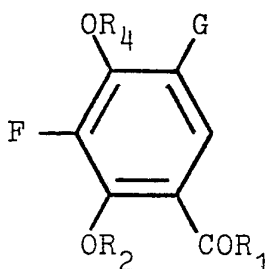


worin

R₁ eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R₂ und R₄, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R₃ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclododecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe, oder eine Gruppe der Formel

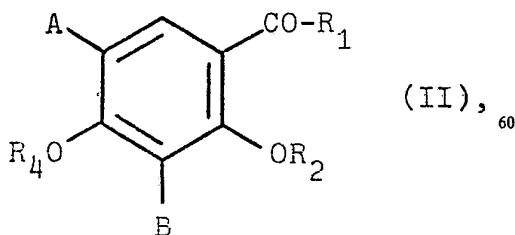


in der

entweder F die Gruppe -CH₂- oder -S- bedeutet, sofern G die Gruppe R₅ darstellt oder F die Gruppe R₃ ist, sofern G die Gruppe -CH₂- oder -S- darstellt und R₁, R₂ und R₄ wie oben definiert sind;

R₃ ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

R₅ auch eine Methylgruppe bedeuten, wobei jedoch mindestens einer der beiden Reste R₃ und R₅ ein Brom- oder Chloratom darstellen muss, es kann aber auch einer der beiden Reste R₃ und R₅ ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste R₃ und R₅ ein Brom- oder Chloratom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man Perfluoracylresorcine der Formel II



in der

R₁, R₂ und R₄ wie oben definiert sind, A und/oder B ein Wasserstoffatom bedeutet, wobei der andere dieser Reste ge-

gebenenfalls bereits die Bedeutungen von R₃ bzw. R₅ besitzen kann, bei Temperaturen zwischen -20 und +150 °C bromiert oder chloriert.

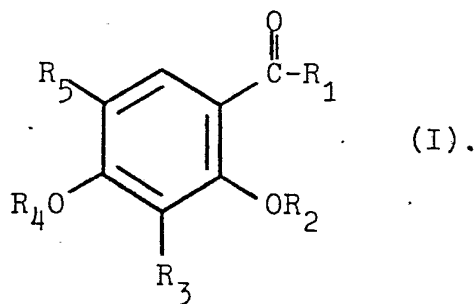
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R₂ und/oder R₄ Wasserstoff bedeuten, entsprechend veräthert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R₂ und/oder R₄ Wasserstoff bedeuten, entsprechend verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bromierung oder Chlorierung mit Brom oder Chlor in Äthern oder Eisessig als Lösungsmittel durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bromierung oder Chlorierung in Lösungsmitteln durchführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I

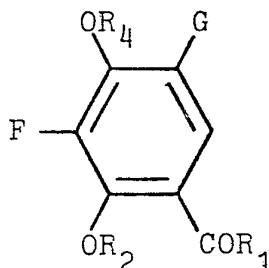


In der obigen Formel I bedeuten

R₁ eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R₂ und R₄, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R₃ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclododecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe, oder eine Gruppe der Formel



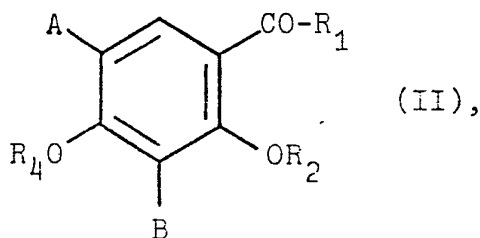
in der

entweder F die Gruppe -CH₂- oder -S- bedeutet, sofern G die Gruppe R₅ darstellt oder F die Gruppe R₃ ist, sofern G die Gruppe -CH₂- oder -S- darstellt und R₁, R₂ und R₄ wie oben definiert sind;

R₃ ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

R_3 auch eine Methylgruppe bedeuten, wobei jedoch mindestens einer der beiden Reste R_3 und R_5 ein Brom- oder Chloratom darstellen muss, es kann aber auch einer der beiden Reste R_3 und R_5 ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste R_3 und R_5 ein Brom- oder Chloratom darstellt.

Die substituierten Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Bromierung oder Chlorierung der Perfluoracylresorcine der Formel II

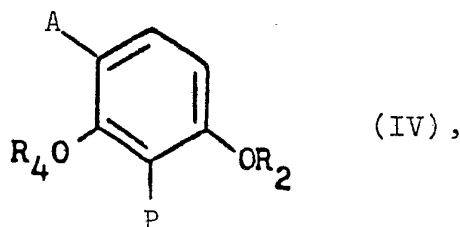


in der R_1 , R_2 und R_4 wie oben definiert sind, A und/oder B ein Wasserstoffatom bedeutet, wobei der andere dieser Reste gegebenenfalls bereits die Bedeutungen von R_3 bzw. R_5 besitzen kann, hergestellt. Die Umsetzungen erfolgen bei Temperaturen zwischen -20 und $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise in geeigneten Lösungsmitteln. Als Lösungsmittel für die Bromierung bzw. Chlorierung eignen sich beispielsweise Äther, wie Diäthyläther oder Dioxan, oder auch Eisessig.

Die Bromierung bzw. Chlorierung erfolgt beispielsweise mit Brom, Chlor, Sulfurylbromid oder -chlorid, N-Brom- (oder Chlor-)succinimid oder t-Butylhypochlorit. Die Bromierung bzw. Chlorierung von Verbindungen der Formel II, in der A und B Wasserstoffatome sind, lässt sich gewünschtenfalls auch stufenweise durchführen. Im allgemeinen wird bei der stufenweisen Durchführung zuerst die 3-Position bromiert bzw. chloriert; bei Zusatz weiterer Bromierungs- bzw. Chlorierungsmittel lässt sich schliesslich auch die 5-Position chlorieren bzw. bromieren.

Die nach dem vorstehend genannten Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in der R_2 und/oder R_4 Wasserstoffatome sind, lassen sich gewünschtenfalls anschliessend durch Veräthern, z. B. mit Alkylhalogeniden, oder durch Verestern, z. B. mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden, in Verbindungen der Formel I überführen, in der R_2 und/oder R_4 die übrigen oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind meistens literaturbekannt oder lassen sich in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren herstellen, beispielsweise durch Acylierung in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators von Verbindungen der Formel IV



beispielsweise mittels Säurehalogeniden der Formel $R_1\text{-COHal}$.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der Formel I wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften besitzen: sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze; sie wirken hemmend auf

verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen, verlangsamten damit beschleunigte Zellteilungsvorgänge in und auf der Haut. Sie eignen sich deshalb zur Behandlung von Akne, Kopfschuppen, bakteriellen Hautinfektionen, Mykosen, Psoriasis, Ichthyosis, hyperkeratotischen Hautzuständen, zur Bekämpfung boden- und samenbürtiger Pilze im Pflanzenanbau sowie als Herbizide, z. B. selektiv gegen Flughafer. Verschiedene Verbindungen der Formel I sind auch anthelmintisch wirksam.

So wurden zum Beispiel die folgenden bekannten Substanzen

2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon	= A,
5-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon	= B,
3-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon	= C,
2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon	= D,

gegenüber der neuen Substanz

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon	= E,
---	------

auf ihre Hemmwirkungen gegen Pilze vergleichend getestet.

Die Hemmwirkung auf Bakterien und Pilze wurde nach dem Reihenverdünnungstest und dem Agardiffusionstest (Loch-Test) geprüft. Als Pilze wurden eingesetzt: *Staphylococcus aureus* SG 511, *Streptococcus Aronson*, *Streptococcus pyogenes* AT CC 8668, *Candida albicans* AT CC 10 231, *Trichophyton mentagrophytes* AT CC 9129 und *Aspergillus niger*.

Reihenverdünnungstest

Sabouraudbouillon: für *C. alb.*, *Trich. mnt.*, *A. niger*

Rezept:	Pepton aus Casein	10 g
	Glucose	40 g
	Kochsalz	1 g
	Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4)	1 g
	ad 1000 ml Aqua dest.	
	Sterilisation: 5–10 Min. bei 120°C , ein pH wird nicht eingestellt	

Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Pilzen 14 Tage. Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas $\varnothing$ 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Nach der Einstellung werden die Pilze unverdünnt eingesetzt.

Vorbereitung der Substanzkonzentration

40 mg der Substanz werden in 10 ml-Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von $1:250 = 4000 \mu\text{g/ml}$). Die weitere Verdünnungsreihe wird mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel eingestellt und folgende Substanzkonzentrationen hergestellt: 1000; 250; 62,5 $\mu\text{g/ml}$.

Durchführung des Testes

Die Röhrchen werden mit 4,9 ml des entsprechenden flüssigen Nährmediums beschickt. Jedem Röhrchen werden nun 0,1 ml der oben hergestellten Substanzverdünnung zugegeben, so dass die erwähnten Endkonzentrationen vorliegen. Schliesslich wird jedes Röhrchen mit 0,1 ml der eingestellten Keimsuspension beimpft. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

Bebrütung

Pilze werden 7 Tage bei 27°C bebrütet.

Auswertung

Die Ablesung erfolgt makroskopisch unter Angabe der Grenzkonzentration (= niedrigste noch mikrobiologisch wirksame Konzentration).

Agardiffusionstest

Nährmedium

Sabouraudagar: für *C. albicans*, *Trich. ment.*, *A. niger*

Rezept: Pepton aus Casein 10 g
Glucose 40 g
Kochsalz 1 g
Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4) 1 g
Pronagar 15 g
ad 1000 ml Aqua dest.
Sterilisation: 5–10 Min. bei 120 °C, ein pH wird nicht eingestellt.

Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Bakterien 24 Stunden und bei Pilzen 14 Tage.

Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas Ø 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Die Pilze werden unverdünnt eingesetzt.

Vorbereitung der Substanzkonzentrationen

40 mg der Substanz werden in 10-ml-Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von 1:250 = 4000 µg/ml).

Die Verdünnungen auf die zu prüfenden Konzentrationen erfolgen mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel.

Durchführung des Testes

In sterile Petrischalen von 8 cm Durchmesser werden 19 ml Nährmedium ausgegossen und vorgetrocknet. Anschließend werden die Agarplatten mit 4 ml Saatagar beschickt. 100 ml Saatagar enthalten 1,25 ml Keimsuspension, eine Agarplatte enthält somit 0,050 ml Keimsuspension. Nach Erstarren des Agars werden 5 Löcher von 5 mm Durchmesser in die Platten gestanzt und mit 0,05 ml der ent-

sprechend konzentrierten Substanzlösung gefüllt. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

Bebrütung

5 Pilze werden 7 Tage bei 27 °C bebrütet.

Auswertung

Gemessen wird der Durchmesser des Hemmhofes in mm (abzüglich des Lochdurchmessers). Wenn statt einer wachstumsfreien Zone nur deutlich vermindertes Wachstum zu verzeichnen ist, werden diese Werte in Klammern gesetzt.

Reihenverdünnungstest bei *Pityrosporum ovale*

15 Nährmedium
Littmann's Bouillon, jeweils 5 ml pro Röhrchen.

Keimdichte

Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt am Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension, bei *Pityrosporum ovale* unverdünnt. Von den Suspensionen wurden jeweils 0,1 ml pro Probier-
20 röhrchen verwendet. Für die Substanzen diente Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel.

Die Suspension von *Pityrosporum ovale* wurde 7 Tage bei 27 °C bebrütet. Die Ablesung erfolgte durch makro-
25 skopische Beurteilung des Keimwachstums und Registrierung der Grenzkonzentrationen.

Agardiffusionstest bei *Pityrosporum ovale* CBS 1878

30 Nährboden
Littmann's Agar, 23 ml pro Petrischale, Schalendurchmesser 100 mm.

Keimdichte

35 Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt im Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension, hiervon wurden jeweils 0,05 ml pro Platte verwendet. Die Testsubstanzen waren in Dimethylsulfoxid gelöst. Die Bebrütungszeit betrug 7 Tage bei 27 °C; gemessen wurde der Hemmhofdurchmesser in mm, es wurden 0,05 ml Substanzlösung pro Stanzloch von 6 mm Durchmesser verwendet.

Die bei diesen Vergleichsversuchen gefundenen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten.

Tabelle
Wirkung auf Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze und *Pityrosporum ovale*:
MHK-Werte in µg/ml

Substanz	<i>Candida albicans</i>		<i>Trichophyton mentagrophytes</i>		<i>Aspergillus niger</i>		<i>Pityrosporum ovale</i>	
	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.
A	1000	80	250	20	250	20	1000	80
B	1000	20	250	5	250	20	1000	80
C	1000	20	62,5	1,25	1000	5	1000	>80
D	>4000	>80	>4000	>80	>4000	>80	>4000	>80
E	1000	20	250	5	250	20	1000	10

Die genannten Verbindungen sind chemisch stabil, zeigen hohe Lipophilie (Verteilungs-Koeffizient n-Octanol/Wasser > 1000) und lassen sich gut in Salben, Cremes, Tinkturen, Sprays, Puder usw., die für topische Anwendung geeignet sind, einarbeiten.

Von besonderem Vorteil sind die gute Hautverträglichkeit (eine Creme, die 10% Verbindung E enthielt, wurde

über 24 Stunden unter Okklusion reizlos vertragen) und geringe Toxizität.

Im allgemeinen pharmakologischen Screening, das auf eine Beeinflussung wesentlicher Körperfunktionen, wie beispielsweise Herz/Kreislauf oder Zentralnervensystem, schließen lässt, zeigten sich keine nennenswerten Wirkungen. Systemische Nebenwirkungen sind deshalb bei lokaler Anwendung nicht zu erwarten.

Wegen der hohen Lipophilie bei gleichzeitiger Anwesenheit polarer Gruppen penetrieren die Verbindungen gut in die Haut, werden aber, wie durch Untersuchung der Ausscheidung gezeigt werden konnte, nur zum geringen Teil resorbiert.

Bei Untersuchung auf Hautverträglichkeit und Sensibilisierung, die an Meerschweinchen durchgeführt werden, zeigte sich, dass die schwach sensibilisierenden Eigenschaften mancher Resorcine durch die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe verschwindet. Da Resorcine, wie z. B. Hexylresorcin beim Menschen, in manchen Fällen Allergien hervorrufen, ist dies ein wesentlicher Vorteil.

Die genaue Ursache der Schuppenbildung ist bisher noch unbekannt. Man findet jedoch bei Schuppen eine Hyperkeratose, d. h. die Zellteilungsvorgänge in der Epidermis laufen beschleunigt ab; ausserdem ist die Verhornung gestört. Nach Aussage einiger Autoren, z. B. R. A. Gosse, R. W. VanderWyck, J. Soc. Cosmet. Chem. 20 (1969) 603, spielt die Hefe *Pityrosporum ovale* bei der Genese der Schuppen eine Rolle.

Die Tabelle zeigt, dass die oben genannten Verbindungen eine starke Wirkung gegen Pit. ovale zeigen.

Mykosen der Haut gewinnen zunehmend an Bedeutung. Da ein Erreger-Nachweis oft nicht durchgeführt werden kann, ist die Anwendung von breit gegen Hefen wirksamen Antimykotika von besonderem Vorteil.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung noch näher erläutern.

Beispiel 1

a) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-5-chlor-trifluoracetophenon

Zu 220 g 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon in 3 Liter Äthylenchlorid werden 150 ml Sulfurylchlorid zugegeben und 3 Stunden gerührt. Dann werden unter Kühlung 300 ml Wasser eingetragen, um überschüssiges Sulfurylchlorid zu zersetzen. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird noch dreimal mit 150 ml Wasser nachgewaschen. Die Äthylenchloridphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 20 Vol.-% eingengt. Hierbei fallen 150 g praktisch reines 2,4-Dihydroxy-3-methyl-5-chlor-trifluoracetophenon aus. Nach vollständigem Einengen wird der verbleibende Rückstand aus Methylenchlorid/Heptan = 1:1 umkristallisiert. Gesamtausbeute: 196 g (76% der Theorie), Fp. 96 °C.

Analog diesem Verfahren wurde mit Sulfurylchlorid ohne Lösungsmittel hergestellt:

2,4-Dihydroxy-3,5-dichlor-trifluoracetophenon aus 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon; Fp. 101 °C,
2,4-Dihydroxy-3-chlor-5-n-hexyl-trifluoracetophenon aus 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon, Fp. 40 °C.

b) 2,4-Dihydroxy-3,5-dichlor-trifluoracetophenon

Zu einer Lösung von 2 g 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon in 30 ml Eisessig wird 5 Minuten lang Chlorgas eingeleitet. Es fällt nach längerer Zeit eine Substanz aus, die abfiltriert wird. Vollständiger erhält man die Substanz, wenn Wasser zugegeben wird, dann kann die ausgefallene Substanz in reiner Form abgesaugt werden.

Ausbeute: 2 g (72% der Theorie), Fp. 99 °C.

In analoger Weise, jedoch mit Chloroform als Lösungsmittel, wird das obige Endprodukt in vergleichbarer Ausbeute und Reinheit erhalten.

c) 2,4-Dihydroxy-3-chlor-trifluoracetophenon

In eine Lösung von 2 g 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon in 10 ml Chloroform werden 0,7 g Chlor, in Chloroform gelöst, zugegeben. Es entsteht dabei 3-Chlor-2,4-dihydroxytrifluoracetophenon in 95%iger Ausbeute. Fp. 111 °C. Bei weiterer Zugabe von Chlor entsteht dann die unter b) genannte 3,5-Dichlor-Verbindung.

d) 2,4-Dihydroxy-3-chlor-trifluoracetophenon

3 g (0,015 Mol) 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon, 2 g (0,015 Mol) N-Chlorsuccinimid und 50 ml Tetrachlormethan werden zusammen 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt; letztere wird über Natriumsulfat getrocknet und abgesaugt. Der Rückstand wird aus n-Heptan umkristallisiert.

Ausbeute: 50% der Theorie, Fp. 110 °C.

e) 3 g (0,015 Mol) 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon

werden in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit einer Lösung von 2,2 g (0,02 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Man lässt 1 Stunde stehen, engt die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand aus n-Hexan um.

Ausbeute: 90% (der Theorie), Fp. 110 °C.

In analoger Weise wurden hergestellt:

2,4-Dihydroxy-3-chlor-5-i-propyl-trifluoracetophenon, Fp. 35 °C;

2,4-Dihydroxy-3-chlor-5-tert.-butyl-trifluoracetophenon, Fp. 40 °C;

2,4-Dihydroxy-3-iso-propyl-5-chlor-trifluoracetophenon, Fp. 42 °C;

2,4-Dihydroxy-3-methyl-5-chlor-trifluoracetophenon, Fp. 96 °C.

Beispiel 2

2,4-Dihydroxy-3,5-dibrom-trifluoracetophenon

Zu einer Lösung von 4 g 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon in 5 ml Eisessig werden 2 ml Brom zugetropft. Nach 1 bis 2 Tagen kristallisiert aus dieser Lösung eine Substanz aus, die abfiltriert und aus Hexan/Heptan = 1:1 umkristallisiert wird. Man erhält 3,6 g 2,4-Dihydroxy-3,5-dibrom-trifluoracetophenon;

Ausbeute: 49% der Theorie, Fp. 81 °C.

Analog wurde hergestellt

2,4-Dihydroxy-3-brom-5-n-hexyl-trifluoracetophenon aus 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon.

Ausbeute: 43% der Theorie, Fp. 39 °C.

Beispiel 3

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoacetat

4,4 g 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon werden in 25 ml Benzol gelöst und unter Rühren 3,5 g Acetylchlorid und 3,9 g Pyridin zugefügt. Nach 2 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wird in Wasser gegossen und die Benzollösung abgetrennt. Diese wird in 50 ml Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 71,5% der Theorie, Fp. 80–83 °C.

In analoger Weise wurden hergestellt

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monostearat aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und Stearoylchlorid.

Ausbeute: 40% der Theorie, Fp. 51 °C

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoundecylenat aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und 11-Undecylensäurechlorid. Diese Verbindung wurde durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 65% der Theorie, Kp._{0,07}: 168 °C.

Beispiel 4

2-Hydroxy-4-decyloxy-5-chlor-trifluoracetophenon und

2,4-Dodecyloxy-5-chlor-trifluoracetophenon

10,3 g 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon werden mit 8 g Kaliumcarbonat (getrocknet), 26,0 g Decyljodid und 100 ml Aceton 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das

Aceton wird danach am Rotationsverdampfer eingengt und zu dem Rückstand 100 ml Wasser gegeben. Mit 100 ml Essigester wird ausgeschüttelt und diese Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird das Gemisch aus Mono- und Diäther destilliert. Im Vorlauf wird bei $Kp_{0,1} = 80^\circ\text{C}$ das nichtumgesetzte Decyljodid erhalten. Die Äther werden danach in Methanol umkristallisiert.

Monoäther, Ausbeute: 50,2% der Theorie.

Diäther, Ausbeute: 20,0% der Theorie.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Als solche kommen beispielsweise Schaumaerosole, Puder-Sprays, Puder, Rachensprays, Shampoos, Cremes, Salben, Tinkturen, Pasten oder Gelees in Betracht. Die Dosierung

der Wirkstoffe liegt im allgemeinen zwischen 0,05 und 1%, vorzugsweise 0,1 bis 0,8 Gew.-%.

Für den Einsatz im Pflanzenschutz werden die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zu üblichen Formulierungen verarbeitet, insbesondere zu Lösungs- oder Emulsionskonzentraten, Stäubemitteln, Granulaten, Spritzpulvern, Beizpulvern und Beizlösungen. Der Wirkstoffgehalt in den Spritzbrühen und Stäubemitteln beträgt im allgemeinen zwischen 0,01 und etwa 3 Gew.-%. Höhere Wirkstoffkonzentrationen weisen die Beizlösungen (etwa 10 bis 50 Gew.-%) und Beizpulver (etwa 20 bis 90 Gew.-%) sowie die Konzentrate (bis etwa 95 Gew.-%) auf.

Die Beizmittel werden aufgesprüht (Beizlösung) oder mit dem Saatgut vermischt. Sie dienen zur Bekämpfung vor allem der Pilzgattungen *Tilletia*, *Helminthosporium*, *Ustilago* und *Fusarium*. Die anderen Verbindungen der Formel I können entsprechend angewendet werden.