

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

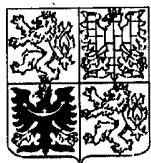
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**60-97**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 06. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.07.94, 22.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/2207, 94/3895**

(33) Země priority: **CH, CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 04. 97**  
(Věstník č. 4/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/02544**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/01559**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 01 N37/46**  
**A 01 N43/08**

(71) Přihlášovatel:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Nuninger Cosima, Morschwiller-le-Bas, FR;

Goggin John Edward Nicholas, Binningen,  
CH;

Sozzi Dino, Sissach, CH;

Ellgehausen Holm, Magden, CH;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,  
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Fungicidní prostředek a způsob kontroly  
nebo prevence houbového napadení**

(57) Anotace:

Použití R-enantiomeru metalaxylu, furalaxylu nebo benalaxylu má za následek výrazně zvýšenou biologickou odbouratelnost těchto rostlinných fungicidů v půdě a vyšší účinnost na rostlinách, ve srovnání s údaji pro racemické účinné látky. Fungicidní prostředky vykazující uvedené zlepšené vlastnosti obsahují kterýkoli z těchto fungicidů s obsahem R-enantiomeru více než 70 % hmot., vztaženo na celkové množství účinné látky. Dále se popisuje způsob kontroly nebo prevence houbového napadení, při kterém se na rostliny aplikuje kterýkoli z výše uvedených fungicidů, který je tvořen z více než 70 % hmot. R-enantiomerem.

CZ 60-97 A3

|       |                                     |         |        |      |
|-------|-------------------------------------|---------|--------|------|
| PŘÍL. | URAD<br>PRŮMYŠLOVÉHO<br>VLASTNICTVÍ | 08.1.97 | 001449 | č.j. |
|       |                                     | DOŠLO   |        |      |

Fungicidní prostředek a způsob kontroly nebo prevence  
houbového napadení

### Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu kontroly a prevence napadení rostlin Oomycetami za použití metalaxylu, furalaxylu nebo benalaxylu, které jsou dále označovány jako účinná látka I, přičemž v každém případě činí obsah R-enantiomeru přes 70 % hmot., a vhodných fungicidních prostředků pro tento účel.

### Dosavadní stav techniky

Metalaxyl byl prvním komerčně dostupným přípravkem ze skupiny účinných látek původně označovaných acylalaniny, později fenylamidy, které jsou výborně účinné proti houbám třídy Oomycetes. Mezi Oomycety patří všechny plísně, které napadají hlavně brambory, rajčata, vinnou révu, chmel, kukuřici, cukrovou řepu, tabák, zeleniny, salát, ale rovněž banánovník, kaučukovník, jakož i rostliny rostoucí v trávnicích a okrasné rostliny.

Výhodnou aplikací acylalaninových fungicidů je listová aplikace, při které se účinnou látkou ošetří listová plocha a rostoucí rostlina. Část účinné látky je přijata rostlinou, ale část jí zbyde na rostlině a je smyta deštěm nebo se jinak dostane do půdy v důsledku opadávání listů nebo zární. V případě půdní aplikace se účinná látka zapracuje přímo do půdy pomocí aplikace v kapalně formě nebo například ve formě granulí.

V této souvislosti je nevýhodou malá rychlost odbourávání (degradace) příslušníků této skupiny látek v půdě, což závisí ve velké míře na tom, zda jde o humózní půdy, smíšené písčitohlinité půdy nebo silně adsorpční půdy

(hlinito-jílovité půdy). V případě dlouhých období ošetřování, buď u víceletých plodin, jako je vinná réva, nebo u typických půdních plodin, jako jsou brambory, cukrová řepa nebo travníky, mohou být půdy vystaveny kumulativnímu zatížení acylalaninovými fungicidy, což zase představuje riziko pro životní prostředí, ale zejména riziko pro podzemní vodu.

Metalaxyl je methylester N-(2,6-dimethylfenyl)-N-(methoxyacetyl)-DL-alaninu.

Benalaxyl je methylester N-(2,6-dimethylfenyl)-N-(fenylacetyl)-DL-alaninu.

Furalaxyl je methylester N-(2,6-dimethylfenyl)-N-(2-furanylkarbonyl)-DL-alaninu.

Tyto sloučeniny jsou známy z literatury. Uváděné údaje o odbourávání se různí. V příručce "The Pesticide Manual", 10. vydání, 1994, kterou vydává British Crop Protection Council, jsou uvedeny následující informace o hydrolytickém poločase těchto produktů; (DT = disappearance time, doba zmizení):

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| <u>Metalaxyl</u> : DT-50 (20 °C) | pH 1: >200 d |
|                                  | pH 9: 115 d  |

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| <u>Benalaxyl</u> : DT-50 | pH 9,25: 86 d |
|--------------------------|---------------|

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| <u>Furalaxyl</u> : DT-50 (20 °C) | pH 1: >200 d |
|                                  | pH 9: >200 d |

Tyto údaje svědčí o nežádoucí vysoké stabilitě ve vodném prostředí.

Byly prováděny pokusy zrychlit odbourávání pomocí vhodných formulací, například pomocí hydrofobních aditiv, která zabraňují hlubšímu proniknutí účinné látky do půdy a vystavují ji na povrchu dopadání slunečního světla a zvýšeným teplotám. Bylo zkoušeno využití další nevýhodné vlastnosti acylalaninových fungicidů, a to jejich vysoké těkavosti,

která je obtížná při působení slunce a vysokých teplot. Dalo by se očekávat, že těkavost účinné látky na povrchu půdy bude rovněž vysoká, to však nebylo v praxi pozorováno.

Žádný z těchto pokusů nevedl k přesvědčivému řešení. Jakmile je účinná látka adsorbována na povrchu půdy, dokonce i když je to pouze v nejvrchnějších 2 cm, je odbourávání výrazně omezeno, což s sebou nese všechny nepříznivé důsledky související se špatně odbouratelnými účinnými látkami, které jsou odborníkovi známy.

#### Podstata vynálezu

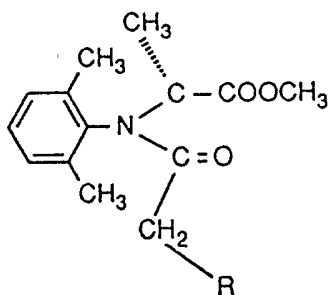
Nyní bylo zcela překvapivě zjištěno, že řešení tohoto problému se nachází v samotné acylalaninové účinné látce, kde je R-enantiomer neočekávaně odbouráván rychleji než S-enantiomer nebo než komerčně dostupné účinné látky, které jsou založeny na racemátech daných účinných látek. Od roku 1975, tedy od té doby, kdy se tato skupina sloučenin stala známou, byla stejně známá skutečnost, že R-enantiomer je fungicidně účinnější látkou (srov. například GB-1 500 581).

Za 19 let v literatuře nikdy nebylo jako řešení pro praktické využití vážně navrženo zdánlivě související řešení, kterým je použití, od počátku, odpovídajícího R-enantiomeru acylalaninového fungicidu. Na jedné straně nelze podceňovat technologické obtíže spojené s přípravou R-enantiomeru v čisté formě nebo účinné látky obohacené R-enantiomerem (například frakční krystalizací racemátu nebo stereospecifickou syntézou), na druhé straně pro odborníka neexistoval žádný podnět ani žádná technologická nutnost, aby takto postupoval. Rozhodujícím faktorem je však následující skutečnost. Nebylo možné předpokládat, že by snížení nebo úplné vyloučení podílu S-enantiomeru v racemátu řešilo problém příliš dlouhé doby přetrvávání účinné látky v půdě. Dosud nebyly na trh uvedeny žádné R-enantiomery, nebo

racemáty obohacené o R-enantiomery, acylalaninových fungicidů. Vzhledem k celkové ekologické situaci jinak účinné kontroly plísní (Oomycetes) acylalaninovými fungicidy, zejména metalaxylem, má řešení zde uvedeného problému odbourávání rozhodující technologický význam na zemědělskou praxi na celém světě. Standardním požadavkem v ochraně rostlin je dosažení optimálního účinku účinnou látkou při nejnižší nutné dávce za současného zachování co nejnižšího znečištění životního prostředí.

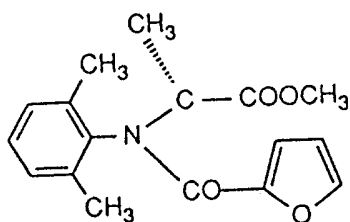
V oblasti acylalaninových fungicidů, zejména v případě jejich hlavního představitele, metalaxylu, je možno tento problém považovat za vyřešený. Evidentně lepší biologické odbouratelnosti v půdě se dosáhne, pokud obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 70 % hmot.

Vynález poskytuje ekologicky vhodný způsob kontroly a prevence napadení rostlin houbami třídy Oomycetes za použití R-enantiomeru metalaxylu nebo benalaxylu



(pokud  $R = \text{OCH}_3$ , jedná se o R-metalaxyl,  
pokud  $R = \text{C}_6\text{H}_5$ , jedná se o R-benalaxyl)

nebo za použití R-enantiomeru furalaxylu



(R-furalaxyl)

který v každém případě činí alespoň 70 % hmot. z konkrétního množství celkové účinné látky.

Výše a níže v tomto textu jsou racemáty tří účinných látek metalaxylu, benalaxylu a furalaxylu označovány jako účinná látka I. Se zvyšujícím se obsahem R-enantiomeru v účinné látce se zlepšují degradační vlastnosti v půdě.

Vynález se výhodně týká způsobu kontroly hub třídy Oomycetes, ve kterém má použitá účinná látka obsah R-enantiomeru více než 85 % hmot., zejména více než 92 % a výhodně více než 97 %, vztaženo na celkové množství účinné látky. Zejména výhodný je způsob, ve kterém je účinná látka I v podstatě tvořena R-enantiomery a v podstatě neobsahuje S-enantiomery (méně než 1 %).

Vynález se dále týká prostředku pro kontrolu hub třídy Oomycetes, ve kterém množství R-enantiomerů v účinné látce I činí více než 70 % hmot., výhodně 85 % hmot., zejména více než 92 %, vztaženo na celkové množství účinné látky. Zejména se vynález týká prostředku, ve kterém obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 97 % hmot. a zvláště prostředku, ve kterém účinná látka v podstatě neobsahuje S-enantiomer (méně než 1 % hmot.). V uváděných procentech se nebere v úvahu, že technicky produkovaná účinná látka dále obsahuje stopy vedlejších produktů a meziproduktů (zhruba 3 - 5 % hmot.).

Prostředek a způsob podle vynálezu kontroluje, v rámci hub třídy Oomycetes, zejména houbové škůdce ze skupiny Peronosporales, zejména Plasmopara viticola, dále Phytophthora spp., jako je P. infestans, Pythium pathogens, Bremia, Pseudoperonospora a jiné.

Aplikační dávky (postřikem, poprašem, zapracováním do půdy a podobně) činí 60 g účinné látky na hektar až 300 g účinné látky na hektar, vztaženo na čistý R-enantiomer.

Použitou účinnou látkou může být furalaxyl, benalaxyl, ale výhodně metalaxyl. Formulace R-metalaxylu jsou výhodně vysoce koncentrované (obsahují více než 30 % hmot. účinné látky). To má za následek úspory při transportu a skladování.

Dále bylo při pozorování patogenů na živých rostlinách zjištěno, že účinnost vykazovaná R-enantiomerem účinné látky I je mnohokrát vyšší ve srovnání s racemátem a ne pouze dvakrát vyšší, jak bylo očekáváno. Účinnost může být dvacetkrát až třicetkrát vyšší, za určitých podmínek až stokrát vyšší, než v případě racemátu.

Konformační studie ukázaly, že v případě daného typu účinné látky, kterou jsou acylalaniny výše uvedených vzorců, je v krystalickém stavu pravá polovina molekuly (viz výše) fixována v prakticky vertikální poloze vzhledem k ploše 2,6-dimethylfenylového zbytku, a v roztocích, kdy lze tuto zábranu rotace kolem osy fenyl-dusík překonat energií, tvoří methylenová skupina, na kterou je navázán substituent R, úhel směrem k fenylové skupině, jak je ukázáno výše ve vzorci (R. Nyfeler, P. Huxley, Monograph č. 31, British Crop Protection Conference Publication, Croydon 1985, str. 45 a následující). To znamená, že zbývající substituenty v molekule mohou měnit svoje polohy vzhledem k uhlíkovému atomu methylesteru alaninu, který je zodpovědný za absolutní konfiguraci. To se rovněž analogicky vztahuje na sloučeninu furalaxyl, ve které je navázán 2-furanylový zbytek místo substituentu  $\text{CH}_2\text{-R}$ , jak je znázorněn výše.

V posledních letech potvrdila řada biologických výzkumů v principu zjištění, že R-enantiomer vykazuje lepší fungicidní účinnost než S-enantiomer. V případě *Phytophthora palmivora* zjistili D. J. Fisher a A. L. Hayes (Crop protection (1985) 4 (4) str. 501 - 510), že inhibiční hodnoty  $\text{ED}_{50}$  v syntéze nukleových kyselin byly přibližně padesátkrát nevýhodnější v případě S-enantiomeru metalaxylu než v případě R-enantiomeru, zatímco odpovídající hodnoty  $\text{ED}_{50}$  R-enantio-

meru a racemátu byly v poměru přibližně 3,1 : 5,6. Odborník by tedy očekával, že účinnost daného množství R-enantiomeru je přibližně ekvivalentní dvojnásobnému množství racemátu a snadno by vyvodil, že mnohem nižší účinnost S-enantiomeru v racemátu přisuzuje tomuto S-enantiomeru v podstatě roli inertního materiálu, jehož přítomnost není významná.

Rozštěpení racemátu účinné látky I a použití pouze R-enantiomeru tedy nebylo pro odborníka ve skutečnosti alternativou, i když třeba pouze kvůli vysoké účinnosti racemátů, a nebylo tudíž navrženo v literatuře posledních 19 let jako řešení pro praktické využití.

Nyní je však třeba se domnívat, že v racemické účinné látce I ve stavu pro okamžité použití je příspěvek R-enantiomeru k účinnosti antagonisticky snižován S-enantiomerem a dalšími konformacemi molekuly. Například si lze představit, že je řada biochemických receptorů dočasně zaujímána, ale nikoli trvale blokována, neúčinnými složkami racemátu I. Jelikož je o účinných látkách I, zejména metalaxylu a furalaxylu, dále známo, že mají systémovou a penetrační účinnost, mohly by hrát roli rovněž další záporné účinky těchto isomerů, které dříve zabráňovaly rychlé penetrační schopnosti R-enantiomeru do buněčné tkáně rostliny a měly za následek zvýšené ztráty v důsledku těkání.

R-enantiomery vzorce I lze získat například frakční krystalizací soli připravené z N-(2,6-dimehylfenyl)- $\alpha$ -amino-propionové kyseliny a opticky aktivní báze obsahující dusík, s následným uvolněním opticky účinného antipodu a esterifikací methanolem. Jako příklad opticky aktivní báze lze uvést  $\alpha$ -fenylethylamin (GB P.1 448 810).

Dále lze R-enantiomery účinných látek rovněž získat aktivací hydroxylové skupiny jako odstupující skupiny v přirozeně se vyskytující L(+)-mléčné kyselině, jejích esterech nebo solích, a jejím nahrazením 2,6-dimethylanilinem

se změnou konfigurace. Při použití kyseliny nebo jejích solí je nutná následná esterifikace methanolem. Při použití esteru kyseliny mléčné, jiného než methylesteru, je nutná následující transesterifikace methanolem. Teplota varu čistého R-metalaxylu činí 143 - 145 °C při tlaku 3 Pa.

Účinná látka, s kterou se pracuje, se formuluje známým způsobem pro získání pesticidních prostředků, jak je popsáno například v GB P.1 500 581.

Formulace se připraví známým způsobem, například důkladným mícháním nebo/a mletím účinných látek s nosnými a pomocnými látkami, jako například rozpouštědly, pevnými nosiči a, pokud je to vhodné, povrchově aktivními sloučeninami (surfaktanty).

Vhodné nosné a pomocné látky mohou být pevné nebo kapalné a jsou jimi látky účelně používané při vytváření prostředků, jako jsou například přírodní nebo regenerované minerální látky, rozpouštědla, dispergátory, smáčedla, látky způsobující lepivost, zahušťovadla, pojidla nebo hnojiva.

Výhodným způsobem aplikace R-enantiomeru je aplikace na nadzemní části rostlin, zejména na listy (listová aplikace). Počet aplikací a aplikační dávky závisí na biologických a klimatických podmínkách prostředí pro patogen. Alternativně se R-enantiomer může dostat do rostliny přes půdu kořenovým systémem (systémové působení), zalitím stanoviště rostliny kapalným prostředkem nebo zapracováním látek do půdy v pevné formě, například ve formě granulí (půdní aplikace).

Sloučenina se používá jako čistá účinná látka nebo výhodně spolu s nosnými a pomocnými látkami běžně používanými při vytváření prostředků, a zpracuje se tudíž známým způsobem například na emulzní koncentráty, roztíratelné pasty, roztoky pro přímý postřik nebo ředitelné roztoky, zředěné emulze, smáčitelné prášky, rozpustné prášky, popraše nebo granule nebo se enkapsuluje, například do polymerních látek. Způsoby

aplikace, jako je postřik, zmlžování, poprašování, rozptylování, natírání nebo zalévání, jakož i povaha prostředku, se volí podle požadovaných výsledků a převládajících podmínek.

Agrochemické prostředky obsahují zpravidla 0,1 až 99 %, zejména 0,1 až 95 % účinné látky I, 99,9 až 1 %, zejména 99,9 až 5 % pevného nebo kapalného aditiva, a 0 až 25 %, zejména 0,1 až 25 % povrchově aktivní látky.

Zatímco jako obchodní zboží jsou výhodnější koncentrované prostředky, používá konečný spotřebitel zpravidla zředěné prostředky. Takovéto (agro)chemické prostředky jsou součástí vynálezu.

#### Popis obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje rychlost odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu v čerstvě odebrané polní půdě (jílovito-hlinité půdě) za laboratorních podmínek. V tomto obrázku  $t$  znamená čas ve dnech,  $TS$  znamená procento z aplikované testované sloučeniny,  $A$  znamená racemický metalaxyl a  $B$  znamená R-metalaxyl. DT-50 je doba zmizení pro 50 % účinné látky (doba za kterou je odbouráno 50 % fungicidu) a DT-90 je doba zmizení pro 90 % účinné látky (doba za kterou je odbouráno 90 % fungicidu). V tomto případě je pro racemický metalaxyl DT-50 = 10,8 dnů a DT-90 = 35,7 dnů; pro R-metalaxyl DT-50 = 3,9 dnů a DT-90 = 13,0 dnů.

Obrázek 2 znázorňuje rychlost odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu v čerstvě odebrané polní půdě (písčité půdě) za laboratorních podmínek. V tomto obrázku  $t$  znamená čas ve dnech,  $TS$  znamená procento z aplikované testované sloučeniny,  $A$  znamená racemický metalaxyl a  $B$  znamená R-metalaxyl. DT-50 je doba zmizení pro 50 % účinné látky (doba za kterou je odbouráno 50 % fungicidu) a DT-90 je doba zmizení pro 90 % účinné látky (doba za kterou je odbouráno 90 % fungicidu). V tomto případě je pro racemický

metalaxyl DT-50 = 13,9 dnů a DT-90 = 46,0 dnů; pro  
R-metalaxyl DT-50 = 8,1 dnů a DT-90 = 26,9 dnů.

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by však  
jakýmkoli způsobem omezovaly jeho rozsah. "Účinnou látkou I"  
je výhodně metalaxyl, ale rovněž furalaxyl nebo benalaxyl,  
výhodně s vysokým obsahem R-enantiomeru (70 - 100 % hmot.).

#### Příklady provedení vynálezu

##### Smáčitelné prášky

|                                  | a)   | b)   | c)   | d)   |
|----------------------------------|------|------|------|------|
| účinná látka metalaxyl           |      |      |      |      |
| (96 % R-enantiomeru)             | 25 % | 50 % | 75 % | 24 % |
| lignosulfonát sodný              | 5 %  | 5 %  | -    | 5 %  |
| laurylsulfát sodný               | 3 %  | -    | 5 %  | 4 %  |
| diisobutylnaftalensulfonát sodný | -    | 6 %  | 10 % | -    |
| oktylfenolpolyethylenglykolether |      |      |      |      |
| (7 - 8 mol ethylenoxidu)         | -    | 2 %  | -    | -    |
| vysokodisperzní oxid křemičitý   | 5 %  | 10 % | 10 % | 5 %  |
| kaolin                           | 62 % | 27 % | -    | 62 % |

Účinná látka se důkladně promíchá s aditivy a směs se  
dobře rozemele ve vhodném mlýnu. Získají se smáčitelné  
prášky, které lze ředit vodou na suspenze libovolné  
požadované koncentrace.

##### Emulzní koncentrát

|                                             |      |
|---------------------------------------------|------|
| účinná látka metalaxyl (96 % R-enantiomeru) | 10 % |
| oktylfenolpolyethylenglykolether            |      |
| (4 - 5 mol ethylenoxidu)                    | 3 %  |
| dodecylbenzensulfonát vápenatý              | 3 %  |

polyglykoether ricinového oleje

|                       |      |
|-----------------------|------|
| (36 mol ethylenoxidu) | 4 %  |
| cyklohexanon          | 30 % |
| směs xyleneů          | 50 % |

Z takového koncentrátu lze pomocí naředění vodou připravit emulze libovolné požadované koncentrace, které lze použít na ochranu rostlin.

#### Popraše

|                         | a)   | b)   | c)   |
|-------------------------|------|------|------|
| účinná látka I          |      |      |      |
| ( > 85 % R-enantiomeru) | 5 %  | 6 %  | 4 %  |
| mastek                  | 95 % | -    | -    |
| kaolin                  | -    | 94 % | -    |
| kamenný prášek          | -    | -    | 96 % |

Smícháním účinné látky s nosičem a rozemletím směsi ve vhodném mlýnu se získají popraše vhodné k okamžitému použití.

#### Vytlačované granule

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| účinná látka I (> 92 % R-enantiomeru) | 15 % |
| lignosulfonát sodný                   | 2 %  |
| karboxymethylcelulosa                 | 1 %  |
| kaolin                                | 82 % |

Účinná látka se smíchá s aditivou, směs se rozemele a navlhčí vodou. Tato směs se vytlačuje a následně se vysuší v proudu vzduchu.

### Obalované granule

|                                                 |      |
|-------------------------------------------------|------|
| účinná látka I (> 70 % R-enantiomeru)           | 8 %  |
| polyethylenglykol o molekulové<br>hmotnosti 200 | 3 %  |
| kaolin                                          | 89 % |

Jemně rozemletá účinná látka se v míchačce rovnoměrně nanese na kaolin navlhčený polyethylenglykolem. Tímto způsobem se získají neprášící obalované granule.

### Suspenzní koncentrát

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| účinná látka I (> 92 % R-enantiomeru)                    | 40 % |
| propylenglykol                                           | 10 % |
| nonylfenolpolyethylenglykoether<br>(15 mol ethylenoxidu) | 6 %  |
| lignosulfonát sodný                                      | 10 % |
| karboxymethylcelulosa                                    | 1 %  |
| silikonový olej ve formě 75% vodné emulze                | 1 %  |
| voda                                                     | 32 % |

Jemně rozemletá účinná látka se důkladně promíchá s aditivy. Získá se tak suspenzní koncentrát, ze kterého lze naředěním vodou připravit suspenze libovolné požadované koncentrace. Takováto ředění lze použít k ošetření živých rostlin a rostlinného rozmnožovacího materiálu postřikem, zalitím nebo namočením a k jejich ochraně proti napadení mikroorganismy.

## I) Biologické příklady

### Testovací metoda

Mladé rostliny vinné révy odrůdy "Gutedel" se pěstují ve skleníkových podmínkách za použití jedné rostliny na květináč o průměru 6 cm a postříkají se postřikovou směsí připravenou z emulzního koncentrátu, buďto ve stádiu dvou listů nebo ve stádiu tří listů. Na skupinu vždy 4 rostlin se použijí následující koncentrace účinné látky: 200; 60; 20; 6; 2; 0,6; 0,2 a 0,06 mg účinné látky na litr. Tato série ředění se připraví v demineralizované vodě bezprostředně před aplikací ve formě postřiku na list. Pro vyloučení vlivu účinné látky v plynné fázi v blízkosti rostlin, jsou na stranách všechny rostliny od sebe navzájem odděleny za použití průhledných plastových folií a uchovávány ve tmě po dobu jednoho dne při teplotě 20 - 22 °C a relativní vlhkosti přibližně 100 %.

Poté se celý povrch listů rostlin rovnoměrně postříkuje až do stavu, kdy dochází ke skapávání postřiku, čerstvě připravenou suspenzí sporangií (120 000 / ml) *Plasmopara viticola*, kmene citlivého na metalaxyl. Rostliny se poté uchovávají po dobu 7 dnů při fotoperiodě 16 hodin za umělého denního osvětlení, při teplotě 20 - 22 °C a relativní vlhkosti přibližně 100 %. Poté se provede vyhodnocení napadení, přičemž se odděleně vyhodnotí rostliny postříkané ve stádiu tří listů a rostliny postříkané ve stádiu dvou listů. V tabulkách je v každém případě uveden průměr ze čtyř paralelně postříkaných rostlin.

- A) Rostliny postřikávané ve stádiu dvou listů (Plasmopara viticola na vinné révě)

| Úroveň působení R-metalaxylu a racemického metalaxylu |                                 |                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Účinná látka                                          | Dávka (mg účinné látky na litr) | Napadení listů (%) |
| R-metalaxyl                                           | 200                             | 0                  |
|                                                       | 60                              | 0                  |
|                                                       | 20                              | 0                  |
|                                                       | 6                               | 0                  |
|                                                       | 2                               | 4                  |
|                                                       | 0,6                             | 78                 |
|                                                       | 0,2                             | 97                 |
|                                                       | 0,06                            | 92                 |
| neošetřená kontrola                                   |                                 | 96                 |
| racemický metalaxyl                                   | 200                             | 0                  |
|                                                       | 60                              | 0                  |
|                                                       | 20                              | 38                 |
|                                                       | 6                               | 76                 |
|                                                       | 2                               | 87                 |
|                                                       | 0,6                             | 100                |
|                                                       | 0,2                             | 97                 |
|                                                       | 0,06                            | 96                 |

Zatímco běžný racemický metalaxyl nevykazuje výrazné účinky proti napadení listů v koncentraci nižší než 60 mg účinné látky na litr a je pro účely praxe bez účinku při koncentraci nižší než 20 mg účinné látky na litr, je účinnost enantiomerního R-metalaxylu až třicetkrát lepší až do ředení

2 mg účinné látky na litr.

V případě postřiku ve stádiu tří listů jsou rozdíly v účinnosti ještě jasnější, jak je vidět z tabulky B.

B) Rostliny postříkané ve stádiu tří listů (Plasmopara viticola na vinné révě)

| Úroveň působení R-metalaxylu a racemického metalaxylu |                                 |                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Účinná látka                                          | Dávka (mg účinné látky na litr) | Napadení listů (%) |
| R-metalaxyl                                           | 200                             | 0                  |
|                                                       | 60                              | 0                  |
|                                                       | 20                              | 0                  |
|                                                       | 6                               | 0                  |
|                                                       | 2                               | 0                  |
|                                                       | 0,6                             | 0                  |
|                                                       | 0,2                             | 78                 |
|                                                       | 0,06                            | 93                 |
| neošetřená kontrola                                   |                                 | 92                 |
| racemický metalaxyl                                   | 200                             | 0                  |
|                                                       | 60                              | 0                  |
|                                                       | 20                              | 27                 |
|                                                       | 6                               | 85                 |
|                                                       | 2                               | 80                 |
|                                                       | 0,6                             | 96                 |
|                                                       | 0,2                             | 90                 |
|                                                       | 0,06                            | 92                 |

Zatímco běžný racemický metalaxyl nevykazuje prakticky žádnou účinnost v koncentraci 6 mg účinné látky na litr (nebo méně) a výraznější účinnost je zjistitelná pouze při 20 mg účinné látky na litr, je účinnost enantiomerního R-metalaxylu přibližně stokrát lepší až do koncentrace 0,6 mg účinné látky na litr.

## II) Odbourávání účinných látek v půdě

### Příklad 1

Odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu ve středně těžké půdě

Dvě skupiny obsahující vždy osm vzorků biologicky aktivní půdy (jílovito-hlinitá půda; hlína: 13,9 %, jíl: 54,3 %, písek: 31,8 %, organický uhlík: 2,1 %, pH 7,3, biomasa: 65,1 mg mikrobiálního uhlíku na 100 g půdy, zdroj: Les Evouettes, Valais, Švýcarsko) se paralelně ošetří racemickým metalaxylem nebo R-metalaxylem, vždy v acetonickém roztoku. Aplikační dávka činí 0,5 mg / kg půdního vzorku, což odpovídá aplikační dávce 0,5 kg / hektar. Výsledky se duplicitně vyhodnotí po 0, 7, 14 a 21 dnech. Získané výsledky jsou následující:

Tabulka 1

Rychlost odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu v  
čerstvě odebrané polní půdě (jílovito-hlinité půdě) za  
laboratorních podmínek

| Čas (ve dnech) | racemický metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        | R-metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        |
|----------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
|                |                                         | průměr |                                 | průměr |
| 0              | 90,41                                   |        | 93,61                           |        |
| 0              | 90,36                                   | 90,39  | 98,94                           | 96,28  |
| 7              | 47,28                                   |        | 24,74                           |        |
| 7              | 45,17                                   | 46,23  | 25,7                            | 25,23  |
| 14             | 35,88                                   |        | 9,07                            |        |
| 14             | 35,54                                   | 35,71  | 10,62                           | 9,85   |
| 21             | 29,34                                   |        | 7,57                            |        |
| 21             | 29,06                                   | 29,20  | 7,82                            | 7,69   |

Degradační rovnice jsou následující:

Racemát metalaxylu:  $C_t = 86,66 \cdot e^{(-0,0644 \cdot t)}$

DT-50 =  $\ln 2 / 0,0644$ ; DT-90 =  $\ln 10 / 0,0644$

R-metalaxyl:  $C_t = 95,9 \cdot e^{(-0,1776 \cdot t)}$

DT-50 =  $\ln 2 / 0,1776$ ; DT-90 =  $\ln 10 / 0,1776$

Degradační křivky jsou znázorněny na obrázku 1.

Lze vypočítat následující časy odbourávání:

|                       | racemický metalaxyl | R-metalaxyl |
|-----------------------|---------------------|-------------|
| DT-50 (50% odbourání) | 10,8 dnů            | 3,9 dnů     |
| DT-90 (90% odbourání) | 35,7 dnů            | 13,0 dnů    |

## Příklad 2

Odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu v písčité půdě

Dvě skupiny obsahující vždy šestnáct vzorků biologicky aktivní půdy (písčitá půda; hlína: 5,1 %, jíl: 11,4 %, písek: 83,5 %, organický uhlík: 1,6 %, pH 4, biomasa: 51 mg mikrobiálního uhlíku na 100 g půdy, zdroj: Collombey, Valais, Švýcarsko) se paralelně ošetří racemickým metalaxylem nebo R-metalaxylem, vždy v acetonickém roztoku. Aplikační dávka činí 0,5 mg / kg půdního vzorku, což odpovídá aplikační dávce 0,5 kg / hektar. Výsledky se duplicitně vyhodnotí po 0, 1, 3, 7, 9, 15, 21 a 29 dnech. Získané výsledky jsou následující:

Tabulka 2

Rychlost odbourávání racemického metalaxylu a R-metalaxylu v čerstvě odebrané polní půdě (písčité půdě) za laboratorních podmínek

| Čas (ve dnech) | racemický metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        | R-metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        |
|----------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
|                |                                         | průměr |                                 | průměr |
| 0              | 98,00                                   |        | 100,32                          |        |
| 0              | 97,56                                   | 97,78  | 99,72                           | 100,02 |
| 1              | 87,75                                   |        | 89,16                           |        |
| 1              | 87,88                                   | 87,82  | 90,13                           | 89,64  |
| 3              | 80,32                                   |        | 76,96                           |        |
| 3              | 79,69                                   | 80,01  | 74,01                           | 75,48  |
| 7              | 65,41                                   |        | 52,59                           |        |
| 7              | 64,60                                   | 65,01  | 52,59                           | 52,59  |

Pokračování tabulky 2

| Čas (ve dnech) | racemický metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        | R-metalaxyl<br>(% aplikovaného) |        |
|----------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
|                |                                         | průměr |                                 | průměr |
| 9              | 55,84                                   |        | 47,22                           |        |
| 9              | 56,68                                   | 56,26  | 46,45                           | 46,84  |
| 15             | 43,49                                   |        | 24,77                           |        |
| 15             | 41,58                                   | 42,54  | 29,89                           | 27,33  |
| 21             | 30,77                                   |        | 17,12                           |        |
| 21             | 33,21                                   | 31,99  | 17,05                           | 17,09  |
| 29             | 28,70                                   |        | 8,82                            |        |
| 29             | 28,28                                   | 28,49  | 8,62                            | 8,72   |

Degradační rovnice jsou následující:

Racemický metalaxyl:  $C_t = 93,67 \cdot e^{(-0,05006 \cdot t)}$

DT-50 =  $\ln 2 / 0,05006$ ; DT-90 =  $\ln 10 / 0,05006$

R-metalaxyl:  $C_t = 98,53 \cdot e^{(-0,08548 \cdot t)}$

DT-50 =  $\ln 2 / 0,08548$ ; DT-90 =  $\ln 10 / 0,08548$

Degradační křivky jsou znázorněny na obrázku 2.

Lze vypočítat následující časy odbourávání:

|                       | racemický metalaxyl | R-metalaxyl |
|-----------------------|---------------------|-------------|
| DT-50 (50% odbourání) | 13,9 dnů            | 8,1 dnů     |
| DT-90 (90% odbourání) | 46,0 dnů            | 26,9 dnů    |

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Fungicidní prostředek vykazující zlepšené odbourávání v půdě na bázi fungicidu kontrolujícího Oomycetes vybraného ze skupiny zahrnující metalaxyl, furalaxyl a benalaxyl, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 70 % hmot., a dále obsahuje vhodný nosný materiál.

2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 85 % hmot.

3. Prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 92 % hmot.

4. Prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah R-enantiomeru v účinné látce činí více než 97 % hmot.

5. Prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinná látka v podstatě neobsahuje S-enantiomer.

6. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinnou látkou obohacenou R-enantiomerem je metalaxyl.

7. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinnou látkou obohacenou R-enantiomerem je furalaxyl.

8. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinnou látkou obohacenou R-enantiomerem je benalaxyl.

9. Prostředek podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje metalaxyl ve formě vysoce koncentrované formulace obsahující vedle nosného materiálu více než 30 % hmot. účinné látky.

10. Způsob kontroly nebo prevence napadení houbami třídy Oomycetes, při kterém se na rostliny, části rostlin nebo místo vystavené napadení houbami třídy Oomycetes aplikuje fungicid vybraný ze skupiny zahrnující metalaxyl, furalaxyl a benalaxyl, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pro lepší biologické odbourávání v půdě se použije fungicid, který je tvořen z více než 70 % hmot. R-enantiomerem.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije fungicid, který je tvořen z více než 85 % hmot. R-enantiomerem.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako fungicid použije metalaxyl, který je tvořen z více než 92 % hmot. R-enantiomerem.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije metalaxyl, který je tvořen z více než 97 % hmot. R-enantiomerem.

14. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako fungicid použije benalaxyl, který je tvořen z více než 92 % hmot. R-enantiomerem.

15. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako fungicid použije furalaxyl, který je tvořen z více než 92 % hmot. R-enantiomerem.

16. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije aplikační dávka odpovídající 60 g účinné látky na hektar až 300 g účinné látky na hektar v podstatě čistého R-enantiomeru.