

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 157002 B

(21) Patentansøgning nr.: 0151/86

(22) Indleveringsdag: 13 jan 1986

(24) Løbedag: 02 jun 1981

(41) Alm. tilgængelig: 13 jan 1986

(44) Fremlagt: 30 okt 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2425/81

(30) Prioritet: 02 jun 1980 GB 8017959 30 mar 1981 GB 8109923

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED; Imperial Chemical House; Millbank; London SW1P 3JF, GB

(72) Opfinder: Paul Anthony *Worthington; GB

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 31/34
C 07 C 33/46
C 07 C 33/48
C 07 C 43/23
C 07 C 43/295

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) 1,3-dihalogenpropan-2-oler

(56) Fremdragne publikationer

DE pat. nr. 168941

GB pat. nr. 1144063

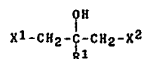
US pat. nr. 2061377

Andre publikationer. J. Chem. Soc. (London), (1961), s. 3452-3457.

(57) Sammen drag:

151-86

1,3-dihalogenpropan-2-oler med den almene formel:



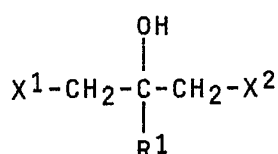
hvor X^1 og X^2 , der kan være ens eller forskellige, hver er halogen, og R^1 er en eventuelt substitueret alkyl-, cykloalkyl-, aryl- eller aralkylgruppe af verdifulde mellemprodukter ved fremstillingen af fungicide og plantevækstregulerende produkter samt produkter, der er oralt eller topisk virksomme mod svampesygdomme hos mennesker og andre dyr.

DK 157002 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 1,3-dihalogenpropan-2-oler, der kan anvendes som mellemprodukter ved fremstillingen af triazol- og imidazolforbindelser, der er nyttige som fungicide og plantevækstregulerende produkter og som farmaceutiske og veterinære produkter, specielt sådanne produkter, der er oralt eller topisk virksomme mod svampesygdomme hos mennesker og andre dyr. Disse produkter er særligt nyttige til behandlingen af candidiasis og human dermatophyt-infektioner.

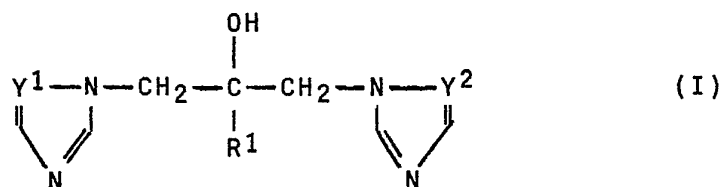
Fra DE patentskrift nr. 168.941 kendes symmetriske dihalogenderivater af tertiære alkoholer, fra US patentskrift nr. 2.061.377 kendes en dichlor- og trichlor-tert.-butylalkohol, fra GB patentskrift nr. 1.144.063 kendes 1,1,1,3-tetrachlor-2-chlormethyl-2-propanol og fra tidsskriftet "Journal of the Chemical Society (London)", 1961, side 3452-3457 kendes blandt andet 1,3-difluor-2-phenylpropan-2-ol, hvilke forbindelser er beslægtede med forbindelserne ifølge opfindelsen.

Opfindelsen angår 1,3-dihalogenpropan-2-oler som er ejendommelige ved, at de har den almene formel:



hvor X^1 og X^2 , der er ens eller forskellige, hver er halogen, og R^1 er en alkyl- eller en cykloalkylgruppe, som hver eventuelt er halogen- eller $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxysubstitueret, og som hver indeholder 3-6 carbonatomer, eller R^1 er en $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxysubstitueret alkylgruppe med 1-2 carbonatomer, eller R^1 er usubstitueret benzyl eller phenyl eller benzyl, som begge er substitueret en eller flere gange med halogen, alkyl, alkenyl eller halogenalkyl, der hver indeholder fra 1 til 5 carbonatomer, alkoxy eller halogenalkoxy, der hver indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, nitro, cyano, hydroxy, alkylthio, der indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, eller phenyl, halogenphenyl eller phenoxy, og hvori benzylets alkyl del eventuelt er substitueret med alkyl, der indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, eller phenyl.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelser med den almene formel I:



hvor Y¹ og Y², der er ens eller forskellige, er N eller CH, og R¹ har den ovenfor anførte betydning, samt salte, metalkomplekser, ethere, som er alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl eller aralkylethere, og estere, som er alkanoyl-, benzoyl- eller sulfonylestere, deraf.

Bis-azolyforbindelserne med formlen I kan indeholde chiralcentre. Sådanne forbindelser opnås almindeligvis i form af racemiske blandinger. Disse og andre blandinger kan imidlertid adskilles i de enkelte isomerer ved hjælp af i teknikken kendte metoder.

Saltene af forbindelserne med formlen I kan være saltene med uorganiske eller organiske syrer, f.eks. saltsyre, salpetersyre og svovlsyre, eddikesyre, p-toluensulfonsyre eller oxalsyre. Saltene kan også være kvaternære salte.

Metalkomplekset er hensigtsmæssigt et kompleks, der som metal indeholder kobber, zink, mangan eller jern.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes til fremstilling af fungicide og plantevækstregulerende produkter, der som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse af formlen I som defineret ovenfor eller et salt, et metalkompleks, en ether eller en ester deraf. Disse produkter kan indeholde et bærestof for den aktive bestanddel.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan endvidere anvendes til fremstilling af et farmaceutisk eller veterinært fungicid

produkt, som omfatter en forbindelse af formel I som defineret ovenfor eller et salt, et metalkompleks, en ether eller en ester deraf sammen med et farmaceutisk eller veterinært acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

5

Eksempler på forbindelser, der kan fremstilles ud fra forbindelserne ifølge opfindelsen, er angivet i tabel I.

10

15

20

25

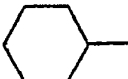
30

35

TABEL I

Forbindelse	R ¹	Y ¹	Y ²	Smeltepunkt (°C)
1	4-Cl-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	153-155
3	4-F-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	124-126
4	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -	=N-	=N-	183-186
5	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -CH ₂ -	=N-	=N-	137-140
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	179-180
7	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	165-170
8	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	141-143
9	2-Cl-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	145-148
10	4-C ₆ H ₅ O-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	163-165
11	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	
12	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -	=CH-	=CH-	160-175
13	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -	=N-	=CH-	169-170
14	n-C ₄ H ₉ -	=N-	=N-	61-62
15	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	=N-	=N-	
16	2-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	=N-	=N-	
17	2,6-diCl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	=N-	=N-	
18	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ -	=N-	=N-	
19	C ₆ H ₅ CH ₂ -	=N-	=N-	101-102
20	2,4-diClC ₆ H ₃ CH- CH ₃	=N-	=N-	
21	4-Cl-C ₆ H ₄ CH- C ₆ H ₅	=N-	=N-	

TABEL I fortsat

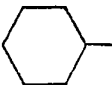
5	Forbindelse	R ¹	Y ¹	Y ²	Smeltepunkt (°C)
10	23	2,6-diClC ₆ H ₃ -	=N-	=N-	
	24	4-CF ₃ OC ₆ H ₄ -	=N-	=N-	
	25	2,4,6-triClC ₆ H ₂ -	=N-	=N-	
	26	4-(Cl-C ₆ H ₄)C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	
	27	2-(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	
15	28	4-CH ₂ =CH-C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	126-128
	29	t-C ₄ H ₉ -	=N-	=N-	85-87
	30	i-C ₄ H ₉ -	=N-	=N-	
20	31		=N-	=N-	
	32	t-C ₄ H ₉ CH ₂ -	=N-	=N-	
	33	3,4-diClC ₆ H ₃ -	=N-	=N-	140-145
					aq. ethanol/ vand 1:9
25	34	t-C ₄ H ₉ -	=N-	=CH-	129-130
	35	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	=N-	=N-	164-165

I den ovennævnte tabel er der anvendt følgende forkortelser.

30

t- = tertiær

i- = iso

 = cyklohexyl

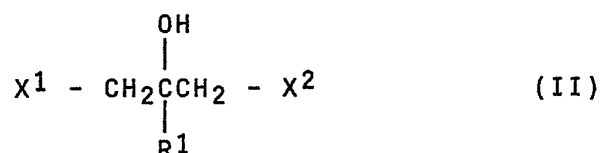
35

diCl = dichlor-

triCl = trichlor-

Forbindelserne med den almene formel I, som er angivet ovenfor, kan fremstilles ved at omsætte en 1,3-dihalogenpropan-2-ol af den almene formel II,

5



10 hvori X^1 og X^2 , der er ens eller forskellige, hver er halogen (chlor eller brom), og R^1 har den ovenfor anførte betydning, med imidazol eller 1,2,4-triazol eller et salt deraf (f.eks. natriumsaltet). Denne reaktion kan gennemføres i et egnet opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, acetonitril eller dimethylformamid, ved en temperatur fra 20-100°C. Dihalogenpropan-2-olen sættes fortrinsvis til et overskud af natrium-
15 saltet af den heterocykliske base i dimethylformamid ved 100°C. Produktet kan isoleres ved at sætte opløsningen til vand efterfulgt af omkrystallisation.

20

1,3-dihalogenpropan-2-olerne kan fremstilles ved at omsætte en 1,3-dihalogenacetone med det passende Grignard-reagens ifølge kendte metoder (f.eks. Johnson et al., J. Org. Chem., 1962, 27, 2241-2243).

25

Saltene og metalkomplekserne af forbindelserne af den almene formel I kan fremstilles ud fra sidstnævnte på kendt måde. Komplekserne kan f.eks. fremstilles ved at omsætte den ikke-kompleksdannende forbindelse med et metalsalt i et egnet opløsningsmiddel.

30

Ethrene kan fremstilles ved at behandle natriumsaltet af alkoholen med en reaktiv halogeneret forbindelse (f.eks. methylbromid eller -jodid, benzylchlorid eller allylbromid). Esterne kan fremstilles på en tilsvarende måde ved at behandle natrium-

35

saltet af alkoholen med et syrechlorid (f.eks. acetylchlorid, benzoylchlorid eller methansulfonylchlorid).

5 Forbindelserne og saltene, metalkomplekserne, ethrene og esterne deraf er virksomme fungicider specielt mod sygdommene:

Piricularia oryzae på ris

10 Puccinia recondita, Puccinia striiformis og andre former for rust på hvede, Puccinia hordei, Puccinia striiformis og andre former for rust på byg og rust på andre værter, f.eks. kaffe, æbler, grøntsager og pryddplanter,

Plasmopara viticola på vin,

15 Erysiphe graminis (pulvermeldug) på byg og hvede og andre pulvermeldugarter på forskellige værter, såsom

Sphaerotheca fuliginea på agurkeplanter (f.eks. agurk),

Podosphaera leucotricha på æbler og Uncinula necator på vin,

Helminthosporium spp. og Rhynchosporium spp. på korn,

20 Cercospora arachidicola på jordnødder og andre Cercospora-arter på f.eks. sukkerroe, bananer og soyabønner,

Botrytis cinerea (gråskimmel) på tomater, hindbær, vin og andre værter,

Phytophthora infestans (skimmel) på tomater,

Venturia inaequalis (skurv) på æbler.

25

Nogle af forbindelserne har også udvist et bredt virkningsområde overfor svampe in vitro. De er virksomme mod forskellige sygdomme på frugt efter høst (f.eks. Penicillium digatatum og italicum på appelsiner og Gloeosporium musarum på bananer). Nogle af forbindelserne er yderligere virksomme som såbejdsemidler mod: Fusarium spp., Septoria spp., Tilletia spp. (dvs. hvedens stinkbrand, en frøbåren sygdom på hvede), Ustilago spp., Helminthosporium spp. på korn, Rhizoctonia solani på bomuld og Corticium sasakii på ris.

35

Forbindelserne kan bevæge sig midtpunktsøgende i plantevævet. Forbindelserne kan desuden være flygtige nok til i dampfasen at være aktive mod svampe på planten.

Forbindelserne og deres derivater, som er defineret ovenfor, har også plantevækstregulerende virkninger.

Forbindelsernes plantevækstregulerende virkninger ytrer sig f.eks. som en væksthæmmende eller dværgvækstfremmende virkning på den vegetative vækst af træagtige og urteagtige en- og tokimbladede planter. En sådan væksthæmning eller dværgvækst kan være nyttig, f.eks. hos jordnødder, kornsorter og soyabønne, hvor formindsket stængelvækst kan reducere risikoen for, at planterne går i leje, og også kan tillade tilførsel af forøgede mængder af gødningsstof. Vækstreduktion hos træagtige planter er nyttig ved regulering af væksten af bundvegetation under højspændingsledninger etc. Forbindelser, som bevirker væksthæmning eller dværgvækst kan også være nyttige til modifikation af stængelvækst hos sukkerrør for således at forøge koncentrationen af sukker i røret ved høst. I sukkerrør kan blomstringen og modningen reguleres ved tilførsel af forbindelserne. Vækstreduktion hos jordnødder kan lette høstningen. Væksthæmning hos græsser kan hjælpe med til at bevare grønsvær. Eksempler på egnede græsser er *Stenotaphrum secundatum* (St. Augustine-græs), *Cynosurus cristatus*, *Lolium multiflorum* og perenne, *Agrostis tenuis*, *Cynodon dactylon* (Bermuda-græs), *Dactylis glomerata*, *Festuca* spp. (f.eks. *Festuca rubra*) og *Poa* spp. (f.eks. *Poa pratense*). Forbindelserne kan bevirke reduceret græsvækst uden signifikante fytotoksiske virkninger og uden skadelig påvirkning af græssets udseende (specielt farven). Dette gør sådanne forbindelser attraktive til anvendelse på prydgræsplæner og på græsrabatter. De kan også have en indvirkning på blomsterhovedemergens i f.eks. græsser. Forbindelserne kan også bevirke reduceret vækst hos ukrudtsarter, som findes i græsserne. Eksempler på sådanne ukrudtsarter er halvgræsser (f.eks. *Cyperus* spp.) og tokimbladede ukrudtsarter (f.eks. *bellis*, *vejbrede*, *pileurt*, *ærenspris*, *tidsel*, *syre* og *brændbærer*). Væksten af vegetation, der ikke er afgrøde (f.eks. ukrudt eller dækvegetation), kan hæmmes og således hjælpe med ved opretholdelse af beplantning og markafgrøder. I frugtplantager, specielt plantager

der er udsat for jorderosion, er nærværelsen af græsdække vigtig. Kraftig græsvækst kræver imidlertid væsentlig vedligeholdelse. Forbindelserne kunne være nyttige i denne situation, da de kunne begrænse væksten uden at dræbe planterne, hvilket ville føre til jorderosion. Samtidigt ville graden af konkurrence for næringsstoffer og vand af græsset blive reduceret, og dette kunne resultere i et forøget frugtudbytte. I nogle tilfælde kan én græsart bibringes reduceret vækst mere end en anden græsart. Denne selektivitet kan være nyttig, f.eks. til at forbedre kvaliteten af en grønsvær ved fortrinsvis at undertrykke væksten af uønskede arter.

Dværgvæksten kan også være nyttig, når man ønsker små prydstue-, have- og planteskoleplanter (f.eks. julestjerner, chrysanthemum, nelliker, tulipaner og påskeliljer).

Som angivet ovenfor kan forbindelserne også anvendes til at bevirke dværgvækst hos træagtige arter. Denne egenskab kan anvendes til at styre væksten af levende hegn eller til at forme frugttræer (f.eks. æbler). Nogle nåletræer får ikke væksten reduceret signifikant af forbindelserne, således at forbindelserne kunne være nyttige til at bekæmpe uønsket vegetation i nåletræs-planteskoler.

Den plantevækstregulerende virkning kan (som antydnet ovenfor) vise sig ved en forøgelse af afgrødeudbytte.

I kartoffel kan slyngplantebekæmpelse på marken og hævning af spiring under lagring være mulig.

Andre plantevækstregulerende virkninger forårsaget af forbindelserne omfatter ændring af bladvinkel og dannelse af et større antal skud fra stængelen hos enkimbladede arter. Den førstnævnte virkning kan være nyttig, f.eks. ved ændring af bladorienteringen af f.eks. kartoffelafrøder med det formål at lette lystilførslen til afgrøden og bevirke en forøgelse af fotosyntese og knoldvægt. Ved at forøge skudsætning i enkimbladede afgrøder (f.eks. ris) kan antallet af blomstrende skud

pr. arealenhed forøges og derved forøge det samlede kornudbytte af sådanne afgrøder. I grønsvær kunne en forøgelse i skudsætningen føre til et tættere græslag, hvilket kan resultere i forøget spændstighed i brug.

5

Behandlingen af planter med forbindelserne kan føre til, at bladene antager en mere mørkegrøn kulør.

10

Forbindelserne kan hæmme eller i det mindste forsinke blomstringen af sukkerroe og kan derved forøge sukkerudbyttet. De kan også reducere størrelsen af sukkerroen uden derved signifikant at reducere sukkerudbyttet og derved muliggøre, at planterne kan stå tættere. På lignende måde kan det være muligt i andre rodafgrøder (f.eks. turnips, kålroe, runkelroe, pastinak, rødbede, yams og cassava) at forøge tætheden af planterne.

15

20

Forbindelserne kunne være nyttige til at begrænse den vegetative vækst af bomuld og derved føre til et forøget bomuldsudbytte.

25

30

Forbindelserne kan være nyttige til at gøre planterne modstandsdygtige over for klimatiske påvirkninger, da forbindelserne kan forhale emergensen af planter, der dyrkes af frø, forkorte stængelhøjden og forsinke blomstringen. Disse egenskaber kunne være nyttige til at hindre frostbeskadigelse i lande, hvor der er et væsentligt snelag om vinteren, da de behandlede planter så ville blive under snelaget under den kolde periode. Forbindelserne kan desuden gøre visse planter modstandsdygtige mod tørke eller kulde.

Ved anvendelse til frøbehandling i små mængder kan forbindelserne have en vækststimulerende virkning på planter.

35

Ved gennemførelse af plantevækstregulering med forbindelserne vil den mængde forbindelse, som skal tilføres for at regulere væksten af planter, afhænge af en række faktorer, f.eks. den specielle forbindelse, som man vælger at anvende, og identite-

ten af de plantearter, hvis vækst skal reguleres. Der anvendes imidlertid i almindelighed en mængde på 0,1-15, fortrinsvis 0,1-5 kg/ ha. På visse planter kan imidlertid også mængder uden for disse intervaller give uønskede fytotoksiske virkninger. Det er nødvendigt at gennemføre rutineundersøgelser til bestemmelse af den optimale mængde af en bestemt forbindelse til et bestemt formål, hvortil den er velegnet.

Forbindelserne kan anvendes som sådanne til fungicide eller plantevækstregulerende formål, men tilberedes mere hensigtsmæssigt til produkter til sådan anvendelse. Hertil tilvejes et fungicid eller plantevækstregulerende produkt, som omfatter en forbindelse af den almene formel (I) som tidligere defineret eller et salt, et metalkompleks, en ether eller en ester deraf og eventuelt en bærer eller fortyndingsmiddel.

En fremgangsmåde til bekæmpelse af svampe består i, at der til en plante, til frø af en plante eller til stedet for en plante eller et frø tilføres en forbindelse, et salt, et metalkompleks, en ether eller en ester deraf, som tidligere defineret.

En fremgangsmåde til regulering af plantevækst består i, at der til en plante, til frø af en plante eller til stedet for en plante eller et frø tilføres en forbindelse eller et salt, et metalkompleks, en ether eller en ester deraf, som tidligere defineret.

Forbindelserne, saltene, metalkomplekserne, ethrene og esterne kan tilføres på en række måder, f.eks. tilberedt eller utilberedt direkte til en plantes løv, eller de kan også tilføres til buske eller træer, til frø eller til et andet medium, hvori planter, buske eller træer dyrkes eller skal plantes, eller de kan påsprøjtes, pudres på eller påføres som en creme eller en pasta, eller de kan påføres som en damp. Tilførslen kan ske til en hvilken som helst del af planten, busken eller træet, f.eks. til løvet, stænglerne, grenene eller rødderne eller jorden, som omgiver rødderne eller til frøene før såning heraf.

Udtrykket "plante" skal i den foreliggende tekst også omfatte spirer, buske og træer. Den fungicide fremgangsmåde omfatter yderligere hindrende, beskyttende, profylaktisk og udryddende behandling.

5

Forbindelserne anvendes fortrinsvis til landbrugs- og gartneriformål i form af et tilberedt produkt. Den anvendte produkttype vil i mange tilfælde afhænge af den påtænkte anvendelse.

10

De følgende eksempler belyser opfindelsen.

Eksempel 1

Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen

15

1,3-bis-(1,2,4)-triazolyl-2-p-chlorphenylpropan-2-ol
(forbindelse nr. 1 i tabel 1)

20

Trin 1. Et Grignard-reagens [fremstillet af p-chlorjodbenzen (0,22 mol) i natrium-tørret diethylether (65 ml) og magnesium-spåner (0,24 g atomer)] blev i løbet af 1 time dryppet til en omrørt opløsning af 1,3-dichloracetone (0,2 mol) i natrium-tørret diethylether (270 ml) holdt ved -60°C. Blandingen blev omrørt i yderligere 1 time ved -60°C efter endt tilsætning. Iseddikesyre (21 ml) i diethylether (320 ml) blev dryppet til opløsningen, og temperaturen fik lov til at stige til 0°C. Opløsningen blev vasket med vand (2 x 150 ml) og tørret (Na₂SO₄). Fjernelse af opløsningsmidlet gav en lysegul olie, som blev destilleret ved oliepumpen til opnåelse af 1,3-dichlor-2-p-chlorphenylpropan-2-ol (85%); kogepunkt 100-102°C/0,2 mmHg.

30

35

Trin 2. 1,2,4-triazol (0,045 mol) blev portionsvis sat til en omrørt suspension af natriumhydrid (0,045 mol - under anvendelse af en 50% suspension i olie) i dimethylformamid (15 ml), og omrøringen blev fortsat, indtil brusningen ophørte. 1,3-dichlor-2-p-chlorphenylpropan-2-ol (0,015 mol) i dimethylformamid (5 ml) blev dryppet til opløsningen ved 20°C, og omrøringen blev fortsat ved 100°C i 6 timer. Efter afkøling til stue-

temperatur blev blandingen hældt i vand, og det dannede faste stof blev filtreret fra og vasket med diethylether. Omkrystallisation fra ethylacetat gav titelforbindelsen som et krystallinsk fast stof (udbytte 50%), smp. 153-155°C.

5

De resterende forbindelser i tabel I, dvs. forbindelserne nr. 3-32 blev fremstillet på tilsvarende måde som beskrevet i trin 1 og 2 under anvendelse af passende udgangsforbindelser. Enkeltheder vedrørende krystallisation og andre rensningsmetoder er som følger:

10

Forbindelse nr.	Omkrystallisationsdetaljer og kommentarer vedrørende fremstillingen
1	Fra ethylacetat.
15 3	Fra ethylacetat: 60-80 benzin efter kromatografi på silica.
4	Fra ethylacetat efter kromatografi på silica.
5	Fra kromatografi på silica.
20 6	Fra ethylacetat efter kromatografi på silica.
7	Fra kromatografi på silica.
8	Kromatograferet på aluminiumoxid. Omkrystalliseret fra methanol/ethylacetat som oxalatsalt.
25 9	Fast råprodukt sønderdelt med ether. Omkrystallisation fra ethylacetat.

Eksempel 2

30

Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen
1,3-bis-(1,2,4)-triazolyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-propan-2-ol
 (Forbindelse nr. 4 fra tabel I)

35

Trin 1. Et Grignard-reagens (fremstillet ved tilsætning af 30 g 2,4-dichlorjodbenzen (0,11 mol) til 3,0 g magnesiumspåner (0,125 g atomer) i tilbagesvalende ether (200 ml i alt) i løbet af 3 timer) blev dryppet til 12,7 g 1,3-dichloracetone

(0,10 mol) - omrørt i 100 ml tør ether i et bad af tør-is-ace-
tone - i løbet af 45 minutter. Reaktionsblandingen blev omrørt
i yderligere 4 timer, idet kølebadet fik lov til at antage
temperaturen ca. 0°C, og der blev tilsat 10 ml eddikesyre i
100 ml ether i løbet af 5 minutter.

Der blev fortyndet med 400 ml vand, og det etheriske lag skilt
fra og vasket successivt med kaliummetabisulfitopløsning (ca.
10%), vand og mættet saltvand. Filtrering gennem vandfrit na-
triumsulfat og inddampning i vakuum gav 27,2 ml af en lysebrun
olie. Denne råblanding af 1,3-dichlor-2-(2,4-dichlorphenyl)-
propan-2-ol og 1,2-epoxy-3-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)-propan
blev anvendt direkte i det næste trin.

Trin 2. Natriumhydrid (50% dispersion i olie) 14,4 g (0,3 mol)
blev vasket med 60-80 benzin to gange, suspenderet i 50 ml tør
DMF under argon, og 1,2,4-triazol 21 g (0,30 mol) i 60 ml DMF
blev tilsat i løbet af 30 minutter ved en temperatur under el-
ler lig med 50°C. Efter hydrogenudviklingens ophør (ca. 30 mi-
nutter efter tilsætningen) blev den rå dichlorid/epoxidblan-
ding fra før, 27,2 g i alt, sat til reaktionsblandingen, op-
løst i 25 ml DMF inklusive vaskevæsker i løbet af 10 minutter
ved 25-35°C under omrøring. Efter tilsætningen blev reaktions-
blandingen opvarmet under omrøring i 6 timer ved 100°C. Den
blev derpå omrørt natten over ved stuetemperatur og største-
delen af DMF afdampet i vakuum ved ca. 50-80°C. Den mørke rest
blev fordelt mellem 200 ml vand og 200 ml chloroform. Den van-
dige del blev ekstraheret igen med chloroform (2 x 100 ml) og
de forenede ekstrakter vasket med 100 ml vand og 100 ml salt-
vand. Filtrering gennem vandfrit natriumsulfat og inddampning
i vakuum gav 20,5 g fugtigt brunt fast stof. Sønderdeling med
200 ml kogende ether og filtrering (kold) gav 10,2 g 1,3-bis-
(1,2,4)-triazolyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-propan-2-ol som et
lysebrunt fast stof, smp. 182-185°C, rent ved H.c. (silicagel
K60, ethylacetat:methanol 4:1). Moderluden fra kromatografe-
ringen på silicagel i CH₂Cl₂ og fremkaldelse med ethylacetat
efterfulgt af methanol/ethylacetat (1:4) gav yderligere 0,90 g
materiale af samme renhed. Samlet udbytte: 33% (beregnet på
DCA).

Analyse: Beregnet for $C_{13}H_{12}Cl_2N_6O$ (339)

C, 46,0; H, 3,50; N, 24,8. Fundet: C, 45,9; H, 3,6;
N, 24,7.

P.m.r. $CDCl_3$ (90 MHz) δ 4,83 (q, 4H, CH_2N)

5 5,64 (s, 1H, OH), 7,31 (m(ABX), 3H, Ar),
 7,83 (s, 2H, Tr), 8,07 (s, 2H, Tr) ppm.

Eksempel 3

10 Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen
 1,3-bis-(1,2,4)-triazolyl-2-n-butylpropan-2-ol
 (Forbindelse nr. 14 fra tabel I)

15 Trin 1. Et Grignard-reagens [fremstillet af n-butylbromid
 (0,08 mol) i natrium-tørret ether (50 ml) og magnesiumspåner
 (0,08 g atomer)] blev i løbet af 1 time dryppet til en omrørt
 opløsning af 1,3-dichloracetone (0,08 mol) i natrium-tørret
 diethylether (100 ml) holdt ved $-60^\circ C$. Blandingen blev omrørt
20 i yderligere 1 time ved $-60^\circ C$ efter endt tilsætning. Iseddike-
 syre (10 ml) blev tildryppet, og temperaturen fik lov til at
 stige til $0^\circ C$. Opløsningen blev vasket med vand (2 x 150 ml)
 og tørret over vandfrit natriumsulfat. Fjernelse af opløs-
 ningsmidlet gav en lyserød væske, som blev destilleret ved
 oliepumpen til opnåelse af 1,3-dichlor-2-n-butylpropan-2-ol
25 (30%), kogepunkt $44^\circ C/0,04$ mm Hg.

30 Trin 2. 1,2,4-triazol (0,067 mol) blev portionsvis sat til en
 omrørt suspension af natriumhydrid (0,076 mol - under anven-
 delse af 50% suspension i olie) i dimethylformamid (30 ml) og
 omrøringen fortsat, indtil brusningen ophørte. 1,3-dichlor-2-
 n-butylpropan-2-ol (0,022 mol) i dimethylformamid (5 ml) blev
 dryppet til opløsningen ved $20^\circ C$ og omrøringen fortsat ved
 stuetemperatur i 24 timer. Blandingen blev hældt i vand, og
 det dannede faste stof blev filtreret fra og tørret. Omkrys-
35 tallisation fra ethylacetat gav titelforbindelsen (30%), smp.
 $61-62^\circ C$.

Biologiske forsøg, fungicid virkning

Forbindelserne blev afprøvet over for en lang række bladsvampesygdomme hos planter. Den anvendte teknik var som følger:
5 Planterne blev dyrket i John Innes Potting Compost (nr. 1 eller 2) i minipotter med en diameter på 4 cm. Et lag af fint sand blev anbragt i bunden af pottene, som indeholdt de dicotyledone planter, for at lette røddernes optagelse af testforbindelsen. Testforbindelserne blev tilberedt enten ved kugleformaling med vandig Dispersol T eller som en opløsning i acetone eller acetone/ethanol, som blev fortyndet til den krævede koncentration umiddelbart før brug. Til bladsygdommene blev der sprøjtet suspensioner (100 ppm aktiv bestanddel) på jorden. Undtagelser herfra var undersøgelserne på *Botrytis cinerea* og *Venturia inaequalis*. Sprøjtevæskerne blev tilført til den maksimale retention og rødderne gennemvædet til en slutkoncentration svarende til ca. 40 ppm a.i./tør jord. Tween 20 til opnåelse af en koncentration på 0,05% blev tilsat, når sprøjtevæskerne blev anvendt til korn.

20 Til størstedelen af undersøgelserne blev forbindelsen tilført til jorden (rødderne) og til løvet (ved sprøjtning), en eller to dage før planten blev inficeret med sygdommene. En undtagelse var undersøgelsen på *Erysiphe graminis*, hvor planterne blev inficeret 24 dage før behandlingen. Efter inficeringen blev planterne anbragt i et passende miljø, som tillader, at der sker infektion og derpå inkuberet, indtil sygdommen var klar til bestemmelse. Perioden mellem infektionen og bestemmelsen varierede fra 4-14 dage alt afhængigt af sygdommen og miljøet.

30 Sygdomsbekæmpelsen blev bestemt ved hjælp af følgende skala:

4 = ingen sygdom

3 = spor - 5% sygdom på ubehandlede planter

2 = 6-25% sygdom på ubehandlede planter

35 1 = 26-59% sygdom på ubehandlede planter

0 = 60-100% sygdom på ubehandlede planter

Resultaterne er vist i tabel II.

TABEL II

FORBÍNDELSE NR.	PUCCINIA RECONDITA (hvede)	ERYSIPHE GRAMINIS (byg)	PIRICULARIA ORYZAE (ris)	BOTRYTIS CINEREA (tomat)	CERCOSPORA ARACHIDICOLA (jordnød)	VENTURIA INAEQUALIS (æbel)
1	3	4	0	3	4	4
3	4	4	0	0	4	4
4	4	4		3	4	4

Biologiske forsøg, plantevækstregulerende virkning

Disse forsøg belyser forbindelsernes plantevækstregulerende egenskaber. Forbindelserne blev tilført i form af en 4000 ppm opløsning i destilleret vand, og opløsningen blev tilført til løvet af unge spirer af forskellige planter. Forsøgene blev gentaget to gange. 12 eller 13 dage efter behandlingen blev planterne undersøgt med hensyn til plantevækstregulerende virkninger og fytotoksiske symptomer.

Tabel III viser forbindelsernes væksthæmmende virkning på den vegetative vækst under anvendelse af følgende karakterskala:

1 = 0-30% retardering

2 = 31-95% retardering

3 = 75% retardering.

Hvis der ikke er anført noget tal, var forbindelsen i alt væsentligt inaktiv som væksthæmningsmiddel. Yderligere plantevækstregulerende egenskaber er angivet som følger:

G = mere mørkegrøn bladfarve

A = apikal-virkning

T = indvirkning på skud-sætning.

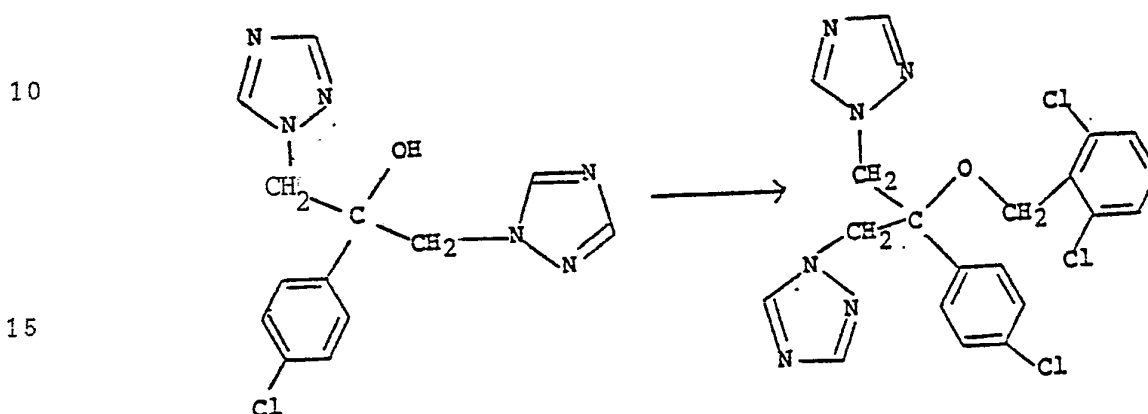
TABEL III

FORBEDELSE NR.	SOYA	BOMULD	SUKKER- ROE	AGROSTIS TENUIS	CYANOXURIS	DACTYLIS GLOMERATE	HVEDE	SALAT	MAJS	TOMAT
1	3		1G		1			2G		2G
4	1	1	1G	2	1G	1G	1	2A	1G	3GA

DK 157002 B

Eksempel 4

Dette eksempel belyser fremstillingen af 2,6-dichlorbenzyl-
 etheren af forbindelsen ifølge eksempel 1 (forbindelse nr. 1 i
 tabel I). Reaktionen var som følger:



Forbindelsen fra eksempel 1 (forbindelse nr. 1 fra tabel I) 3,04 g (10 mmol) blev portionsvis sat til 0,50 g 50% NaH-dispersion i olie (vasket oliefri med 60-80 benzin) ved 20-35°C i 15 ml DMF. Efter at H₂-udviklingen var ophørt, blev der tilsat 2,0 g 2,6-dichlorbenzylchlorid (10 mmol) i 20 ml DMF, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 90-100°C i 48 timer. Den blev fordelt mellem ethylacetat og vand og det organiske lag skilt fra og vasket tre gange med vand og én gang med saltvand. Tørring med vandfrit Na₂SO₄ og inddampning i vakuum gav 4,40 g af en lysegul olie. Efter afkøling i ether/ethylacetat blev der opnået 1,2 g af et tjæreagtigt fast stof og 1,35 g af et lysegult fast stof (andet udbytte), og det første udbytte havde smeltepunktet 133-139°C. Omkrystallisation af de forenede udbytter gav 2,20 g af næsten farveløse plader, smt. 133-138°C. Rent ved tyndtlagskromatografi på silicagel (ethylacetat/CH₃OH; 9:1).

Analyse: C 48,0/4,2/16,8 for C₂₀H₁₇Cl₃N₆O 2H₂O
 (463,5; 36)

F 47,7/3,9/16,7

P.m.r. CDCl_3 -DMSO- d_6 (90 MHz) δ 3,21

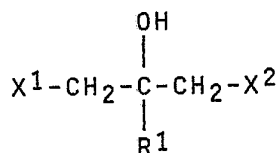
(s, H_2O) 4,90 (s, 2H, CH_2O), 4,97 (s, 4H, CH_2N),

7,30 (m, 7H, Ar), 7,80/8,15 (s/s, 2H hver, Tr.) ppm.

5

P a t e n t k r a v.

1,3-dihalogenpropan-2-oler, k e n d e t e g n e t ved, at de
10 har den almene formel:



15

hvor X^1 og X^2 , der er ens eller forskellige, hver er halogen,
og R^1 er en alkyl- eller en cykloalkylgruppe, som hver eventu-
elt er halogen- eller ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alkoxysubstitueret, og som hver
indeholder 3-6 carbonatomer, eller R^1 er en ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alkoxysub-
stitueret alkylgruppe med 1-2 carbonatomer, eller R^1 er usub-
stitueret benzyl eller phenyl eller benzyl, som begge er sub-
stitueret en eller flere gange med halogen, alkyl, alkenyl el-
ler halogenalkyl, der hver indeholder fra 1 til 5 carbonato-
mer, alkoxy eller halogenalkoxy, der hver indeholder fra 1 til
20 4 carbonatomer, nitro, cyano, hydroxy, alkylthio, der indehol-
der fra 1 til 4 carbonatomer, eller phenyl, halogenphenyl el-
ler phenoxy, og hvori benzylets alkyl del eventuelt er substi-
tueret med alkyl, der indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, el-
ler phenyl.

30

35