
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 7905687

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1 H-1,2,4-triazolen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D405/06, A01N43/50, A01N43/64.
- ⑦1 Aanvrager: Janssen Pharmaceutica N.V. te Beerse, België.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7905687.
- ②2 Ingediend 23 juli 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 25 juli 1978, 26 juli 1978.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8005/78 , 8041/78 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 29 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., te Beerse, België.

Nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1H-1,2,4-triazolen.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1H-1,2,4-triazolen, waarin desgewenst de 1,3-dioxanring gesubstitueerd is door 1-3 substituenten.

In de Amerikaanse octrooischriften 3.575.999 en 4.079.062 worden een aantal 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1H-1,2,4-triazolen beschreven waarin de 1,3-dioxangroep ongesubstitueerd is, en deze verbindingen vertonen antifungus en antibacteriële werking. De verbindingen volgens de uitvinding onderscheiden zich van de voornoemde verbindingen in wezen door de aanwezigheid van 1-3 alkylsubstituenten aan de 1,3-dioxankern.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazool en 1H-1,2,4-triazoolderivaten met formule 1 alsmede farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten, metaalzoutcomplexen en stereochemische isomere vormen daarvan, waarin R_1 , R_2 en R_3 ieder onafhankelijk waterstof of halogeen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 en R_3 halogeen is; Q bestaat uit CH of N; en X, Y en Z ieder onafhankelijk bestaan uit waterstof of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen X, Y en Z geen waterstof is.

Voorkeursverbindingen binnen het kader van de uitvinding zijn de verbindingen waarin X, Y en Z samen tenhoogste 10 koolstofatomen bevatten en de verbindingen waarin R_1 en R_3 waterstof, chloor of broom zijn en R_2 chloor of broom is.

In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan verbindingen binnen het kader van de uitvinding, waarin X, Y en Z tenhoogste 5 koolstofatomen bevatten, de verbindingen waarin R_2 chloor is en R_1 en R_3 waterstof zijn en de verbindingen waarin R_1 en R_2 beide chloor zijn en R_3 waterstof is.

7905687

Nog grotere voorkeur gaat uit naar de verbindingen binnen het kader van de uitvinding waarin geen van de groepen X, Y en Z meer dan 3 koolstofatomen bevat.

De grootste voorkeur gaat uit naar de verbindingen binnen het kader van de uitvinding waarin R_1 en R_2 beide chloor zijn en R_3 waterstof is, ofwel R_2 chloor is en R_1 en R_3 beide waterstof zijn, geen van de groepen X, Y en Z meer dan 3 koolstofatomen bevat en twee daarvan gebonden zijn aan het koolstofatoom op de 5-plaats van de 1,3-dioxankern.

Zoals in de bovenstaande definities gebruikt heeft "halogeen" algemeen betrekking op fluor, chloor, broom of jood; de uitdrukking "alkyl met 1-8 koolstofatomen" heeft betrekking op rechte en vertakte koolwaterstofgroepen met 1-8 koolstofatomen, zoals bijvoorbeeld methyl, propyl, pentyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, hexyl, heptyl en octyl.

De verbindingen met formule 1 kunnen in het algemeen worden bereid door reactie van een azool met formule 2, waarin Q de bovenstaande betekenis heeft en Me waterstof, een tetragesubstitueerd ammoniumion, bijvoorbeeld tetra-(alkyl met 1-6 koolstofatomen)ammonium, tri-(alkyl met 1-6 koolstofatomen)ammonium of dergelijk is, of bijvoorbeeld metaalatoom, bijvoorbeeld kalium of natrium met een halogenide met formule 3, waarin R_1 , R_2 , R_3 , X, Y en Z de bovenstaande betekenis hebben en T halogeen, bij voorkeur chloor, broom of jood is, zoals weergegeven in schema A. De reactie van de verbindingen met de formule 2 met de verbinding met formule 3 wordt bij voorkeur uitgevoerd in een betrekkelijk polair, onder de reactie-omstandigheden inert organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxyde, acetonitrile of benzonitrile. Een dergelijk oplosmiddel kan in combinatie met andere onder de reactie-omstandigheden inerte oplosmiddelen worden gebruikt, zoals bijvoorbeeld alifatische of aromatische koolwaterstoffen, zoals bijvoorbeeld benzeen, methylbenzeen, dimethylbenzeen, hexaan, petroleumether, chloorbenzeen, of nitrobenzeen. Wanneer T staat voor chloor of broom, kan het nuttig zijn om de reactie uit te voeren in aanwezigheid van een alkalimetaaljodide, zoals natrium of kaliumjodide, teneinde de reactiesnelheid te verhogen. Verhoogde temperatuur van

30-220° C, bij voorkeur 80-170° C is geschikt en de reactie wordt gemakkelijk uitgevoerd door verwarmen onder terugvloeien.

Wanneer Me waterstof is, wordt de reactie uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Geschikte basen die gebruikt kunnen worden zijn alkalimetaaloxiden, hydroxyden, carbonaten en waterstofcarbonaten alsmede tertiaire aminen, zoals triethylamine en pyridine. Met het oog op de basische eigenschappen van het azool met formule 2, wanneer dit in overmaat wordt toegevoegd, kan dit worden gebruikt om de reactie te bevorderen.

In deze en de volgende bereidingswijzen kunnen de reactieproducten uit het medium worden geïsoleerd en zonodig verder worden gezuiverd volgens algemeen bekende methoden, zoals bijvoorbeeld door extraheren, tritureren, kristalliseren, chromatograferen.

Geschikte zout vormende zuren worden goed verdragen door planten of zijn fysiologisch aanvaardbaar, zoals bijvoorbeeld anorganische zuren, bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, fosfonzuur, salpeterzuur, of organische zuren, bijvoorbeeld trifluorazijnzuur, trichloorazijnzuur, benzeensulfonzuur, methaansulfonzuur.

Metaalzoutcomplexen met formule 1 kunnen worden verkregen door de complex vormende reactie van een azool met formule 1 met een organisch of anorganisch metaalzout, zoals bijvoorbeeld hydrohalogenide, nitraat, sulfaat, fosfaat, 2,3-dihydroxybutaandioaat, van koper, mangaan, zink, ijzer of een dergelijk overgangsmetaal, dat in ieder van zijn mogelijke valenties gebruikt kan worden.

Stoechiometrisch gedefinieerde metaalzoutcomplexen kunnen worden bereid door een verbinding met formule 1 op te lossen in een met water mengbaar oplosmiddel (bijvoorbeeld warme ethanol, methanol, 1,4-dioxan of N,N-dimethylformamide) gevolgd door toevoegen daaraan van een waterige oplossing van het gewenste metaalzout, zoals bijvoorbeeld $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

De bovenstaande opsommingen dienen uitsluitend ter nadere toelichting.

De tussenproducten met formule 2 die gebruikt worden als uitgangsmaterialen in de bovenstaande reacties, zijn op zichzelf

bekend.

De tussenproducten met formule 3 kunnen worden bereid volgens op zichzelf bekende methoden voor de bereiding van deze of dergelijke verbindingen, zoals bijvoorbeeld door acetaalvorming van een geschikt acetofenon derivaat met formule 4 met een geschikt 1,3-diol met formule 5 volgens op zichzelf bekende acetaalvormingsmethoden (zie schema B).

In reactieschema B hebben R_1 , R_2 , R_3 , X, Y en Z de bovenstaande betekenis en is L waterstof of een groep T. Wanneer L waterstof is, wordt deze groep L omgezet in een halogeengroep volgens op zichzelf bekende halogeneringsmethoden, voor, tijdens of na de acetaalvorming. De acetaalvormingsreactie wordt gemakkelijk uitgevoerd door de reactie-deelnemers samen te roeren en te verwarmen in een geschikt onder de reactie-omstandigheden inert oplosmiddel, bijvoorbeeld benzeen of methylbenzeen, bij voorkeur in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid van een geschikt zuur, zoals bijvoorbeeld 4-methylbenzeensulfonzuur. Het liefst wordt de reactie uitgevoerd onder azeotropische destillatie van het water, dat vrijkomt tijdens het verloop van de reactie. In plaats daarvan kunnen de acetalen met formule 3 worden verkregen uit andere cyclische of alifatische acetalen door deze laatsten te laten reageren met een overmaat van het 1,3-diol met formule 5 dat overeenkomt met het gewenste acetaal.

Uit formule 1 blijkt, dat de verbindingen volgens de uitvinding tenminste één asymmetrisch koolstofatoom bevatten, en dat verschillende verbindingen met één of meer aanvullende asymmetrische koolstofatomen in de 1,3-dioxankern, tengevolge van de aanwezigheid van de X, Y en Z substituenten, bevatten, en derhalve deze kunnen voorkomen in verschillende stereochemisch isomere vormen. De stereochemisch isomere vormen van de verbinding met formule 1 en de fytofarmaceutische aanvaardbare zuuradditie-zouten en metaalzoutcomplexen daarvan vallen binnen het kader van de uitvinding.

De diastereomere racematen met formule 1 kunnen afzonderlijk worden verkregen volgens gebruikelijke methoden. Geschikte methoden, die met goed gevolg kunnen worden gebruikt zijn derhalve bijvoorbeeld selectief kristalliseren en chromatografische bereiding,

7905687

bijvoorbeeld kolomchromatografie.

Omdat de stereochemische configuratie reeds vastligt in de tussenproducten met formule 3 is het ook mogelijk om de diastereomere racematen in deze trap te scheiden, waarna de overeenkomstige vormen met formule 1 daaruit kunnen worden verkregen op de hierboven aangegeven manier. De scheiding van de diastereomere racematen van dergelijke tussenproducten kan volgens gebruikelijke methoden, zoals hierboven beschreven voor de scheiding van de diastereomere racematen van de verbindingen met formule 1, geschieden.

In het bijzonder bezitten de verbindingen met formule 1 een zeer gunstig antimicrobieel spectrum, waardoor ze bruikbaar zijn voor de bescherming van gewassen zonder ongewenste nevenreacties te veroorzaken.

Voorbeelden van gewassen binnen het kader van de uitvinding zijn de volgende: granen, maïs, rijst, groenten, suikerbiet, sojabonen, aardnoten, vruchtbomen, siergewassen, wijnstokken, hop, cucurbitaceae (augurken, komkommers, meloenen), solanaceae, zoals aardappelen, tabak en tomaten, alsmede bananen, cacao en rubber.

De verbindingen met formule 1 kunnen worden gebruikt om fungus-groei op planten van deze of verwante gewassen of op delen van dergelijke planten (bijvoorbeeld vruchten, bloesem, bladeren, stammen, knollen, wortels) te verminderen of te vernietigen, waardoor de nieuw uitgroeiende delen van dergelijke planten ook beschermd zijn tegen fungus-aantasting. De verbindingen volgens de uitvinding zijn werkzaam tegen fytopathogene fungi die behoren tot de volgende klassen: Ascomycetes (bijvoorbeeld Erysiphaceae, Fusarium, Venturia, Helminthosporium); Basidiomycetes, zoals in het bijzonder roestfungi (bijvoorbeeld Puccinia); Fungi imperfecti (bijvoorbeeld Moniliales, Cercospora en Botrytis) en Oomycetes die behoren tot de klasse van de Phytomycetes, zoals bijvoorbeeld Phytophthora en Plasmopara. Ze kunnen verder worden gebruikt als zaadbekledingen voor de behandeling van zaad (bijvoorbeeld vruchten, knollen, korrels) en stekken om deze te beschermen tegen fungusinfectie en tegen fungi die in de bodem voorkomen.

Botrytis speciës (Botrytis cinerea, Botrytis allii) veroorzaken grote economische schade door grijze schimmel op wijnstokken,

aardbeien, appels, bollen en dergelijke vruchten en groenten.

De verbindingen met formule 1 kunnen als zodanig worden gebruikt of vermengd met geschikte dragers en/of toevoegsels. Geschikte dragers en toevoegsels kunnen vast of vloeibaar zijn en als zodanig algemeen bekend voor het formuleren, zoals bijvoorbeeld natuurlijke en geregenereerde minerale stoffen, oplosmiddelen, dispergeermiddelen, bevochtigingsmiddelen, kleefstoffen, verdikkingsmiddelen, bindmiddelen en meststoffen.

De concentratie van het actieve bestanddeel in industriële preparaten kan liggen in het traject van 0,1-90 %.

Voor hun toepassing kunnen de verbindingen met formule 1 worden geformuleerd in de onderstaande preparaatvormen (waarbij geschikte concentraties van het actieve bestanddeel tussen haakjes zijn aangegeven):

Vaste preparaten: stuifpoeders (tot 10 %), korrels, beklede korrels, geïmpregneerde korrels en homogene korrels, persstukjes (1-80 %);

vloeibare preparaten:

a) water-dispergeerbare concentraten: bevochtigbare poeders en pasta's (25-90 % in industriële vorm, 0,01-15 % in de voor gebruik gereede oplossing); emulsie- en oplossingconcentraten (10-50 %; 0,01-15 % in voor gebruik gereede oplossing);

b) oplossingen (0,1-20 %); aerosolen.

Desgewenst kunnen, om het activiteitsspectrum van de verbindingen met formule 1 uit te breiden, deze worden gecombineerd met andere geschikte pesticiden, zoals bijvoorbeeld fungiciden, bactericiden, insecticiden, acariciden, herbiciden en plantengroei-regelaars.

De onderstaande voorbeelden dienen ter nadere toelichting van de uitvinding. Alle temperaturen zijn daarin in graden Celcius.

a. Voorbeelden van chemische preparaten.

Voorbeeld I

Aan een geroerde natriummethanolaatoplossing die bereid is door uit te gaan van 3,7 dln. natrium in 40 dln. methanol, worden 10,8 dln. 1H-imidazool en 270 dln. N,N-dimethylformamide toegevoegd. De methanol wordt afgedestilleerd tot een inwendige temperatuur van 150°.

Daarna worden 19 dln. A+B-2-(broommethyl)-2-(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-1,3-dioxan toegevoegd en het geheel wordt 5 uur onder roeren en terugvloeïng verwarmd. Het reactiemengsel wordt afgekoeld en uitgegoten in water. Het product wordt drie keer geëxtraheerd met diethylether. De gecombineerde extracten worden gewassen met water, gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt. Het residu wordt gezuiverd door kolomchromatografie over siliciumdioxidegel: een eerste fractie wordt verzameld door elutie met een mengsel van trichloormethaan en 2 % methanol. Het elutiemiddel wordt verdampt en het residu wordt omgezet in het nitraatzout in 4-methylpentaan-2-on en diisopropylether. Het zout wordt afgefiltreerd en omgekristalliseerd met een mengsel van 4-methylpentaan-2-on en diisopropylether, waardoor 5,8 dln. (26,5 %) worden verkregen van A+B-1-2-(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl-7-1H-imidazoolnitraat met smpt. 145,1°.

Voorbeeld II

a) Een mengsel van 1-(2,4-dichloorfenyl)ethanon, 35 dln. 2-ethylhexaan-1,3-diol, 2 dln. 4-methylbenzeensulfonzuur en 400 dln. methylbenzeen wordt onder terugvloeïng verwarmd aan een waterafscheider. Na afkoelen wordt het reactiemengsel twee keer gewassen met 200 ml water, gedroogd boven natriumsulfaat, afgefiltreerd en ingedampt. Aan een onder terugvloeïng verwarmde oplossing van de resterende olie in methylbenzeen worden langzaam 33,6 dln. broom toegevoegd met zodanige snelheid, dat het reactiemengsel spontaan ontkleurt en het mengsel wordt vervolgens 1 uur onder terugvloeïng verwarmd. Het afgekoelde reactiemengsel wordt twee keer gewassen met water, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. De resterende olie, die bestaat uit 2-(broommethyl)-2-(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-4-propyl-1,3-dioxan, wordt door destilleren gezuiverd; kpt. 150-153°/0,03 Torr.

b) 23 Dln. 2-(broommethyl)-2-(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-4-propyl-1,3-dioxan, 5,6 dln. imidazool en 100 dln. dimethylsulfoxyde worden gemengd met 9,3 dln. kaliumtert.butanolaat en het geheel wordt 16 uur bij 130° geroerd. Het afgekoelde mengsel wordt uitgegoten in 500 dln. water en drie keer geëxtraheerd met 300 dln. diethylether. De gecombineerde organische lagen worden gewassen met 300 dln. water, gedroogd en ingedampt. De resterende olie wordt gezuiverd door kolomchromatografie over siliciumdioxidegel met behulp van ethylacetaat als elutiemiddel.

De zuivere fracties worden verzameld en het elutiemiddel wordt verdampt, waardoor een diastereomeer mengsel wordt verkregen van 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-4-propyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{7}$ -1H-imidazool als bruine olie; n_D^{23} : 1,5486.

5 Overeenkomstig de hierboven beschreven methode en met gebruikmaking van equivalente hoeveelheden van de geschikte uitgangsmaterialen worden bereid:

10

7905687

Formule 1a

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X,Y,Z	Zout/base	Smpt.
1.1	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ ,H,H	-	olie/ n_D^{20} = 1,5659
1.2	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ ,H,H	HNO ₃	145,1
1.3	Cl	Cl	H	5-C ₃ H ₇ ,H,H	-	-
1.4	Cl	Cl	H	5-C ₄ H ₉ ,H,H	-	-
1.5	Cl	Cl	H	5-C ₆ H ₁₃ ,H,H	-	-
1.6	H	Cl	H	5-C ₂ H ₅ ,H,H	-	olie
1.7	Cl	Cl	5-Cl	5-C ₂ H ₅ ,H,H	-	olie
1.8	Cl	H	6-Cl	5-C ₂ H ₅ ,H,H	HNO ₃	-
1.9	Cl	Cl	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	olie/ n_D^{23} = 1,5502
1.10	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	kpt. 180-190/0,04 Torr
1.11	Cl	Cl	H	5-CH ₃ ,5-CH ₃ ,H	-	kpt. 165-170/0,04 Torr
1.12	H	Cl	H	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅ ,H	-	olie
1.13	H	Br	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	olie
1.14	H	F	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	olie
1.15	Cl	H	6-Cl	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	olie
1.16	Cl	Cl	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₇ ,H	-	olie
1.17	H	Cl	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₇ ,H	-	olie
1.18	H	F	H	5-CH ₃ ,5-C ₂ H ₇ ,H	-	olie
1.19	Cl	Cl	H	4-CH ₃ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	133-137
1.20	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ ,5-C ₂ H ₅ ,H	-	-

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X, Y, Z	Zout/base	Smpt.
1.21	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 5-C ₂ H ₅ , H	-	olie/n _D ²³ = 1,5486
1.22	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃ , H	CuCl ₂	-
1.23	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃ , H	ZnCl ₂	-
1.24	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃ , H	Mn(NO ₃) ₂	-
1.25	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , 5-C ₄ H ₉ , H	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5565
1.26	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , 5-C ₄ H ₉ , H	CuCl ₂	-
1.27	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , H, H	-	-
1.28	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , H, H	-	-
1.29	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , H, H	-	-
1.30	Cl	Cl	H	4-C ₄ H ₉ , H, H	-	-
1.31	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , H	-	-
1.32	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-CH ₃ , H	-	-
1.33	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅ , H	-	-
1.34	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 6-C ₂ H ₅ , H	-	-
1.35	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , H	HNO ₃	-
1.36	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , H	CuCl ₂	-
1.37	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , H	Mn(NO ₃) ₂	-
1.38	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , H	ZnCl ₂	-
1.39	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅ , H	HNO ₃	-
1.40	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅ , H	CuCl ₂	-
1.41	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅ , H	FeCl ₃	-

7905687

7905687

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X, Y, Z	Zout/base	Smpt.
1.42	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
1.43	H	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
1.44	Cl	H	6-Cl	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
1.45	H	F	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
1.46	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	CuCl ₂	-
1.47	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
1.48	H	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
1.49	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
1.50	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
1.51	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	CuCl ₂	-
1.52	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	ZnCl ₂	-
1.53	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
1.54	Cl	H	6-Cl	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
1.55	Cl	Cl	5-Cl	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
1.56	H	J	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	HCl	-
1.57	Cl	Br	H	4-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	(COOH) ₂	-
1.58	Cl	Cl	H	5-CH ₃	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5682
1.59	Cl	Cl	H	5-CH(CH ₃) ₂	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5621
1.60	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 5-CH ₃ , 5-CH ₃	-	olie

Voorbeeld III

Een mengsel van 2 dln. 2,2-dimethylpropaan-1,3-diol,
1 dl. 4-methylbenzeensulfonzuur en 90 dln. methylbenzeen wordt azeotroop
tot droog gedestilleerd gedurende 1 uur. Daarna worden 7,1 dln. 1- $\overline{\text{2}}$ -
5 (2,4-dichloorfenyl)-2,2-dimethoxyethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool 4-methylbenzeen-
sulfonaat toegevoegd en wordt het roeren onder terugvloeiing 6 uur voort-
gezet. Het reactiemengsel wordt afgekoeld, achtereenvolgens gewassen met
een verdunde natriumhydroxyde-oplossing en met water, gedroogd, gefil-
treerd en ingedampt. Het residu wordt omgezet in het nitraatzout in diiso-
10 propylether. Het zout wordt afgefiltreerd en gedroogd, waardoor 4,8 dln.
(79 %) worden verkregen aan 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-
dioxan-2-ylmethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazoolnitraat met smpt. 130,6°.

Volgens dezelfde methode en met gebruikmaking van
equivalente hoeveelheden van de geschikte uitgangsmaterialen worden ook
15 bereid:

Formule 1b

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X, Y, Z	Zout/base	Smp.
2.1	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , H, H	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5578
2.2	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , H, H	HNO ₃	160,9
2.3	Cl	Cl	H	5-C ₃ H ₇ , H, H	-	-
2.4	Cl	Cl	H	5-C ₄ H ₉ , H, H	-	-
2.5	Cl	Cl	H	5-C ₆ H ₁₃ , H, H	-	-
2.6	H	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , H, H	-	olie
2.7	Cl	Cl	5-Cl	5-C ₂ H ₅ , H, H	-	olie
2.8	Cl	H	6-Cl	5-C ₂ H ₅ , H, H	HNO ₃	-
2.9	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅ , H, H	HNO ₃	134,7
2.10	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , 5-C ₂ H ₅ , H	HNO ₃	127,2
2.11	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃	HNO ₃	130,6
2.12	H	Cl	H	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	-	olie
2.13	H	Br	H	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	-	olie
2.14	H	F	H	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	-	olie
2.15	Cl	H	6-Cl	5-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	-	olie
2.16	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-C ₃ H ₇	HNO ₃	165,4
2.17	H	Cl	H	5-CH ₃ , 5-C ₃ H ₇	-	olie
2.18	H	F	H	5-CH ₃ , 5-C ₃ H ₇	-	olie
2.19	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	-	olie
2.20	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 5-C ₂ H ₅	-	-

7905687

7905687

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X, Y, Z	Zout/base	Smpt.
2.21	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 5-C ₂ H ₅	-	olie/n _D ²³ = 1,5412
2.22	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃	CuCl ₂	-
2.23	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃	ZnCl ₂	-
2.24	Cl	Cl	H	5-CH ₃ , 5-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
2.25	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , 5-C ₄ H ₉	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5419
2.26	Cl	Cl	H	5-C ₂ H ₅ , 5-C ₄ H ₉	CuCl ₂	-
2.27	Cl	Cl	H	4-CH ₃	-	-
2.28	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅	-	-
2.29	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇	-	-
2.30	Cl	Cl	H	4-C ₄ H ₉	-	-
2.31	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃	-	olie/n _D ²³ = 1,5505
2.32	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-CH ₃	-	-
2.33	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅	-	-
2.34	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 6-C ₂ H ₅	-	-
2.35	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
2.36	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃	CuCl ₂	-
2.37	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
2.38	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃	ZnCl ₂	-
2.39	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅	HNO ₃	-
2.40	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅	CuCl ₂	-
2.41	Cl	Cl	H	4-C ₂ H ₅ , 6-C ₂ H ₅	FeCl ₃	-

7905687

Verbinding nr.	R ₁	R ₂	R ₃	X, Y, Z	Zout/base	Smp.
2.42	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
2.43	H	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
2.44	Cl	H	6-Cl	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
2.45	H	F	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
2.46	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	CuCl ₂	-
2.47	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
2.48	H	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	-	-
2.49	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	-	viscous
2.50	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
2.51	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	CuCl ₂	-
2.52	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	ZnCl ₂	-
2.53	Cl	Cl	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	Mn(NO ₃) ₂	-
2.54	Cl	H	6-Cl	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
2.55	Cl	Cl	5-Cl	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	HNO ₃	-
2.56	H	I	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	HCl	-
2.57	Cl	Br	H	4-CH ₃ , 6-CH ₃ , 6-CH ₃	(COOH) ₂	-
2.58	Cl	Cl	H	5-CH ₃	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5504
2.59	Cl	Cl	H	5-CH(CH ₃) ₂	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5547
2.60	Cl	Cl	H	4-C ₃ H ₇ , 5-CH ₃ , 5-CH ₃	-	olie/n _D ²⁰ = 1,5423

Voorbeeld IV

a) Een mengsel van 56,7 dln. 1-(2,4-dichloorfenyl)-ethanon, 32,4 dln. butaan-1,3-diol, 2 dln. 4-methylbenzeensulfonzuur en 400 dln. methylbenzeen wordt 5 uur geroerd en onder terugvloeiing verwarmd met gebruikmaking van een waterafscheider. Na afkoelen wordt het reactiemengsel met water gewassen, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. Aan het olie-achtige residu, dat wordt opgenomen in 525 dln. onder terugvloeien verwarmde trichloormethaan, worden langzaam 49,6 dln. broom toegevoegd. Na voltooiën van de broomtoevoeging wordt het mengsel 1 uur geroerd en onder terugvloeiing verwarmd. Na afkoelen wordt het reactiemengsel twee keer met water gewassen, gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt. De resterende gele olie wordt uitgekristalliseerd uit 500 dln. koude petroleumether (kpt. 40-60°), gedigereerd bij lage temperatuur, gefiltreerd en gewassen met koude petroleumether (40-60°), waardoor kristallen worden verkregen van 2-(2,4-dichloorfenyl)-2-(broommethyl)-4-methyl-1,3-dioxandistereomeer mengsel met smpt. 69-70,5°.

b) Een mengsel van 10,8 dln. kaliumcarbonaat, 5,4 dln. 1H-1,2,4-triazool, 20,5 dln. 2-(2,4-dichloorfenyl)-2-(broommethyl)-4-methyl-1,3-dioxan, 0,2 dln. natriumjodide en 100 dln. dimethylsulfoxyde wordt gedurende 36 uur bij 100° geroerd, afgekoeld en uitgegoten in 600 dln. water. Het reactiemengsel wordt drie keer geëxtraheerd met ethylacetaat en gecombineerde organische lagen worden gewassen met 200 dln. water, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. De resterende olie wordt gezuiverd door kolomchromatografie over siliciumdioxidedegel met behulp van ethylacetaat als elutiemiddel. De zuivere fracties worden verzameld en het elutiemiddel wordt verdampt, waardoor 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4-methyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool wordt verkregen met $n_D^{22} = 1,5505$.

b. Formuleringsvoorbeelden.Voorbeeld V

Stuifpoeders: De onderstaande bestanddelen worden gebruikt voor het bereiden van a) een 5 %-ig en b) een 2 %-ig stuifpoeder:

a) 5 dln. actieve stof

95 dln. talk;

b) 2 dln. actieve stof

7905687

1 dl. hoog gedispergeerd kiezelzuur,
97 dln. talk.

De actieve bestanddelen worden gemengd met de dragers en gemalen en in deze vorm kunnen ze worden verwerkt tot stuifpoeders voor aanbrengen.

Voorbeeld VI

Granulaat: De onderstaande bestanddelen worden gebruikt voor het bereiden van een 5 %-ig granulaat:

5 dln. actief bestanddeel
0,25 dln. epichloorhydrine
0,25 dln. cetylpolyglycolether
3,25 dln. polyethyleenglycol
91 dln. kaolien (deeltjesgrootte 0,3-0,8 mm).

Het actieve bestanddeel wordt vermengd met epichloorhydrine en het mengsel wordt opgelost in 6 dln. aceton. Daarna worden polyethyleenglycol en cetylpolyglycolether toegevoegd. De verkregen oplossing wordt op kaolien gesproeid en de aceton wordt in vacuum verdampt. Een dergelijk microgranulaat wordt met goed gevolg gebruikt voor het bestrijden van grondfungi.

Voorbeeld VII

Bevochtigbare poeders: De volgende bestanddelen worden gebruikt voor het bereiden van a) een 70 %-ig, b) een 40 %-ig, c) en d) een 25 %-ig en e) een 10 %-ig bevochtigbaar poeder:

a) 70 dln. actieve stof
5 dln. natriumdibutylnaftylsulfonaat
3 dln. naftaleensulfonzuur/fenolsulfonzuur/formaldehyde condensaat (3:2:1),
10 dln. kaolien
12 dln. champagnekrijt.
b) 40 dln. actieve stof
5 dln. natriumligninesulfonaat
1 dl. natriumdibutylnaftaleensulfonzuur
54 dln. kiezelzuur.
c) 25 dln. actieve stof
4,5 dln. calciumligninesulfonaat

1,9 dln. champagnekrijt/hydroxyethylcellulose
mengsel (1:1)

5 1,5 dln. natriumdibutylnaftaleensulfonaat
19,5 dln. kiezelzuur
19,5 dln. champagnekrijt
28,1 dln. kaolien.

d) 25 dln. actieve stof
2,5 dln. isooctylfenoxypolyethyleenethanol
1,7 dln. champagnekrijt/hydroxyethylcellulose

10 mengsel (1:1)

8,3 dln. natriumaluminiumsilicaat
16,5 dln. kiezelgoer
46 dln. kaolien.

15 e) 10 dln. actieve stof
3 dln. van een mengsel van de natriumzouten van
verzadigde vetalcoholsulfaten

5 dln. naftaleensulfonzuur/formaldehydecondensaat
82 dln. kaolien.

20 De actieve stoffen worden innig gemengd in geschikte
mengapparaten met de toevoegsels en gemalen in geschikte molens en walsen.
Bevochtigbare poeders met uitstekend bevochtigend en suspensie vermogen
worden verkregen. Deze bevochtigbare poeders kunnen worden verdund met
water waardoor suspensies in de gewenste concentratie worden verkregen
en kunnen in het bijzonder worden gebruikt voor het aanbrengen op blade-
25 ren.

Voorbeeld VIII

Emulgeerbare concentraten: De onderstaande bestanddelen
worden gebruikt voor het bereiden van een 25 %-ig emulgeerbaar concentraat:

30 25 dln. actieve stof
2,5 dln. geëpoxydeerde plantaardige olie
10 dln. van een alkylarylsulfonaat/vetalcohol poly-
glycolether mengsel

35 5 dln. dimethylformamide
57,5 dln. dimethylbenzeen
Door een dergelijk concentraat te verdunnen met water

is het mogelijk om emulsies van de gewenste concentratie te bereiden, die in het bijzonder geschikt zijn voor het aanbrengen op bladeren.

c. Biologische voorbeelden.

Voorbeeld IX

5 Activiteit tegen *Cercospora personata* (= *Cercospora arachidicola*) op aardnootplanten.

10 Aardnootplanten van drie weken oud worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,02 % actieve stof bevat), die bereid is uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na omstreeks 12 uur worden de behandelde planten geïnfecteerd door ze te bestuiven met een suspensie van conidia van de fungus. De geïnfecteerde planten worden daarna gedurende 24 uur bij 22° C en een hoge relatieve vochtigheid (> 90 %) geïncubeerd en daarna in een kas bewaard. De fungusinfectie
15 werd 12 dagen na de dag van de infectie beoordeeld op basis van het aantal en de grootte van de optredende vlekken. In vergelijking met onbehandelde planten vertonen de planten die behandeld zijn met een verbinding met formule 1 slechts een beperkte groei van de fungus of helemaal geen.

Voorbeeld X

20 Activiteit tegen *Plasmopara viticola* (Bert. en Curt.) (Berl. et De Toni) op wijnstokken.

Resterende beschermende werking:

25 Drie wijnstokzaailingen (speciëls "Chasselas") met 10 bladeren worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,06 % actieve stof bevat), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na drogen van het sproeisel worden de planten geïnfecteerd met een suspensie van sporangia van de fungus op de onderkant van de bladeren en vervolgens laat men de planten in een vochtige kamer gedurende 8 dagen staan. Na
30 deze periode vertonen de onbehandelde planten onveranderlijk fungusgroei. De mate van de fungusinfectie wordt beoordeeld op basis van het aantal en de grootte van de optredende vlekken. De verbindingen nrs. 1.9, 1.16, 1.19, 1.21, 2.9, 2.10, 2.11, 2.16 en dergelijke verbindingen verhinderden de groei van de fungus volledig.

Voorbeeld XI

Activiteit tegen *Erysiphe graminis* op gerst.

a) Resterende beschermende werking:

5 Gerstplanten met een hoogte van 8 cm worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,02 % actieve stof bevat) bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 3-4 uur worden de behandelde planten bestoven met conidia van de fungus. De geïnfecteerde gerstplanten worden daarna in een kas geplaatst bij 22° en fungusaantasting wordt
10 beoordeeld 10 dagen na de dag van infectie.

b) Systemische werking:

Een sproeibouillon (die 0,006% van de actieve stof bevat; de hoeveelheid is evenredig met het grondvolume), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof, wordt toegediend aan gerst-
15 planten met een hoogte van 8 cm, terwijl er voor gezorgd wordt dat de uitwendige delen van de planten niet in aanraking komen met het sproeisel. Na 48 uur worden de behandelde planten bestoven met conidia van de fungus. De geïnfecteerde gerstplanten laat men bij 22° in een kas staan en de fungusinfectie wordt na 10 dagen beoordeeld.

20 Proef a): De verbindingen met formule 1 verhinderden de groei van de fungus volledig. De verbindingen nr. 1.9, 1.10, 1.11, 1.16, 1.21, 2.9, 2.10, 2.11, 2.16, 2.27, 2.31 en dergelijke verbindingen vertoonden een volledige vermindering zelfs bij een concentratie van 0,0006%.

25 Proef b): De verbindingen nr. 1.16, 2.9, 2.11 en dergelijke verbindingen vertonen een volledige vermindering van de groei van de fungus.

De verbindingen met formule 1 en in het bijzonder de 1H-1,2,4-triazoolderivaten zijn in het bijzonder werkzaam voor de bescherming tegen meeldauw (*Erysiphe* spp.).

30 Voorbeeld XII

Werking tegen *Botrytis cinerea* op snijbonen.

35 Snijboonplanten met een hoogte van 10 cm worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,02 % actieve stof bevat), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 48 uur worden de behan-

delde planten geïnfecteerd met een suspensie van conidia van de fungus. Na incuberen van de geïnfecteerde planten gedurende 3 dagen bij 95-100 % relatieve vochtigheid en 21° wordt de fungusinfectie beoordeeld.

Een aanzienlijk aantal van de verbindingen met formule 1, zoals bijvoorbeeld de verbindingen nr. 1.9, 1.10, 1.11, en 1.21 verhinderen de groei van de fungus volledig bij een concentratie van 0,006 % en zelfs daaronder.

Voorbeeld XIII

Werking tegen *Hemileia vastatrix* op koffiebonen.

Resterende beschermende werking:

Koffiebonen met een hoogte van 15 cm worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,06 % actieve stof bevat), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 24 uur worden de behandelde planten geïnfecteerd met een suspensie van sporen van de roestfungus. De geïnfecteerde koffieplanten laat men in een vochtige kamer gedurende 48 uur staan en daarna in een kas bij 22° tot roestpokken optreden (ongeveer 4 weken). De vermindering van het aantal roestpokken is een maatstaf voor de werking van de aan de proef onderworpen stoffen.

De verbindingen met formule 1 vertonen een volledige beschermende werking bij de aangegeven concentratie. De verbindingen nr. 2.9, 2.10, 2.11 en 2.16 en dergelijke vertonen een volledige beschermende werking zelfs bij een concentratie van 0,002 %.

Voorbeeld XIV

Resterende beschermende werking tegen *Venturia inaequalis* op appelzaailingen.

Appelzaailingen met een hoogte van 10-20 cm worden besproeid met een sproeibouillon (die 0,06 % actieve stof bevat), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 24 uur worden de behandelde planten geïnfecteerd met een suspensie van conidia van de fungus. De planten worden daarna geïncubeerd bij 90-100 % relatieve vochtigheid en vervolgens gedurende 10 dagen in een kas bij 20-24°. De fungusinfectie wordt 15 dagen na de dag van de infectie beoordeeld. De 1H-1,2,4-triazool-derivaten met formule 1 vertonen bij de aangegeven concentratie van 0,06 %

een volledige beschermende werking. Zelfs bij de zeer geringe concentratie van 0,006 % vertonen de verbindingen nr. 2.9, 2.10, 2.11, 2.16 en dergelijke verbindingen een volledige werking.

Voorbeeld XV

5 Werking tegen *Puccinia graminis* op tarwe. -----

a) Resterende beschermende werking:

10 Tarweplanten werden 6 dagen na het uitzaaien besproeid met een sproeibouillon (die 0,06 % actieve stof bevatte), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 24 uur werden de behandelde planten geïnfecteerd met een suspensie van Uredospores van de fungus. Na een incubatieperiode van 48 uur bij 95-100 % relatieve vochtigheid en bij 20° liet men de planten in een kas staan bij 22°. De ontwikkeling van roestpokken werd 12 dagen na de infectie beoordeeld. De verbindingen met
15 formule 1 vertonen een volledige vermindering van de groei van de fungus. Zelfs bij een lage concentratie van 0,006 % vertonen de verbindingen nr. 2.10, 2.16, 2.27 en 2.31 een volledige vermindering.

b) Systemische werking:

20 5 Dagen na het uitzaaien worden tarweplanten besproeid met een sproeibouillon (die 0,006 % actieve stof bevat; de hoeveelheid van het sproeisel is evenredig met het grondvolume), bereid uit een bevochtigbaar poeder van de actieve stof. Na 3 dagen worden de behandelde planten geïnfecteerd met een suspensie van Uredospores van de fungus. Na een incubatieperiode van 48 uur bij 95-100 % relatieve vochtigheid en bij
25 20° laat men de behandelde planten in een kas bij 22° staan. De roestpokken worden 12 dagen na de dag van de infectie beoordeeld. Bepaalde verbindingen met formule 1, bijvoorbeeld de verbindingen nr. 2.9 en 2.10, verhinderen de groei van de fungus volledig door systemische werking en de verbinding nr. 2.11 vertoont volledige werking zelfs bij een concen-
30 tratie van 0,002 %.

De resultaten van de biologische voorbeelden IX-XV tonen de bijzondere sterkte en het brede werkingsspectrum aan van de verbindingen met formule 1, in het bijzonder de 1H-1,2,4-triazoolacetalen, tegen biologisch verschillende, voor planten pathogene fungi.

CONCLUSIES

1. Nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1H-1,2,4-triazolen met formule 1, en de fytofarmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten, metaalzoutcomplexen en stereochemisch isomere vormen daarvan, waarin R_1 , R_2 en R_3 ieder onafhankelijk waterstof of halogeen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 en R_3 halogeen is; Q bestaat uit CH of N; en X, Y en Z ieder onafhankelijk waterstof of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen X, Y en Z geen waterstof is.
2. 1-(2-Aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazool of 1H-1,2,4-triazool derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 en R_3 waterstof, chloor of broom zijn en R_2 chloor of broom is.
3. 1-(2-Aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazool of 1H-1,2,4-triazool derivaat volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R_2 chloor is en R_1 en R_3 beide waterstof zijn.
4. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 beide chloor zijn en R_3 waterstof is.
5. Verbinding volgens conclusie 3 of 4, met het kenmerk, dat geen van de groepen X, Y en Z meer dan 3 koolstofatomen bevat.
6. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat twee van de groepen X, Y en Z een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen zijn, die beiden op de 5-plaats aan de 1,3-dioxankern gebonden zijn.
7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2-(2,4-dichloorfenyl)-5-ethyl-5-methyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.
8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2-(2,4-dichloorfenyl)-5,5-diethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2-(2,4-dichloorfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.
10. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,

dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5-methyl-5-propyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.

5 11. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4-methyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.

10 12. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4,6-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan.

15 13. Preparaat voor het be-strijden van fungi, dat bestaat uit een inert dragermateriaal en een actief bestanddeel, met het kenmerk, dat het als actief bestanddeel een werkzame antifungus hoeveelheid bevat van een azoolderivaat met formule 1, of een fytofarmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan, waarin R_1 , R_2 en R_3 ieder onafhankelijk waterstof of halogeen zijn, vooropgesteld, dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 en R_3 halogeen is, Q bestaat uit CH of N; X, Y en Z ieder onafhankelijk bestaan uit waterstof of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen, vooropgesteld dat
20 tenminste één van de groepen X, Y en Z geen waterstof is.

14. Preparaat volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat R_1 en R_3 waterstof, chloor of broom zijn en R_2 chloor of broom is.

25 15. Preparaat volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat R_2 chloor is en R_1 en R_3 waterstof zijn.

16. Preparaat volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 beide chloor zijn en R_3 waterstof is.

17. Preparaat volgens conclusie 15 of 16, met het kenmerk, dat geen van de groepen X, Y en Z meer dan 3 koolstofatomen bevat.

30 18. Preparaat volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat twee van de groepen X, Y en Z een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen vormen die beiden op de 5-plaats in de 1,3-dioxankern zitten.

19. Preparaat voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit als actief bestanddeel 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5,5-diethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of
35

een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan bevat.

20. Preparaat voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit als actief bestanddeel 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan bevat.

21. Preparaat voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit als actief bestanddeel 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5-methyl-5-propyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan bevat.

22. Preparaat voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit als actief bestanddeel 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4-methyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan bevat.

23. Preparaat voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat dit als actief bestanddeel 1- $\overline{\text{2}}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4,6-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{\text{7}}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan bevat.

24. Werkwijze voor het bestrijden van fungi, met het kenmerk, dat men de fungi in aanraking brengt met een werkzame antifungus hoeveelheid van een azoolderivaat met formule 1, of een fytofarmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan, waarin R_1 , R_2 en R_3 ieder onafhankelijk waterstof of halogeen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 en R_3 halogeen is; Q bestaat uit CH of N; X, Y en Z ieder onafhankelijk bestaan uit waterstof of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen X, Y en Z geen waterstof is.

25. Werkwijze volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat R_1 en R_3 waterstof, chloor of broom zijn en R_2 chloor of broom is.

26. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat R_2 chloor is en R_1 en R_3 ieder waterstof zijn.

27. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 beide chloor zijn en R_3 waterstof is.

28. Werkwijze volgens conclusie 26 of 27, met het kenmerk, dat geen van de groepen X, Y en Z meer dan 3 koolstofatomen bevat.

29. Werkwijze volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat twee van de groepen X, Y en Z een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen zijn die beide op de 5-plaats in de 1,3-dioxankern gebonden zijn.

30. Werkwijze voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat men als antifungus verbinding 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5,5-diethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan gebruikt.

31. Werkwijze voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat men als antifungus verbinding 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan gebruikt.

32. Werkwijze voor het bestrijden van fungi, met het kenmerk, dat men als antifungus verbinding 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-5-methyl-5-propyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan gebruikt.

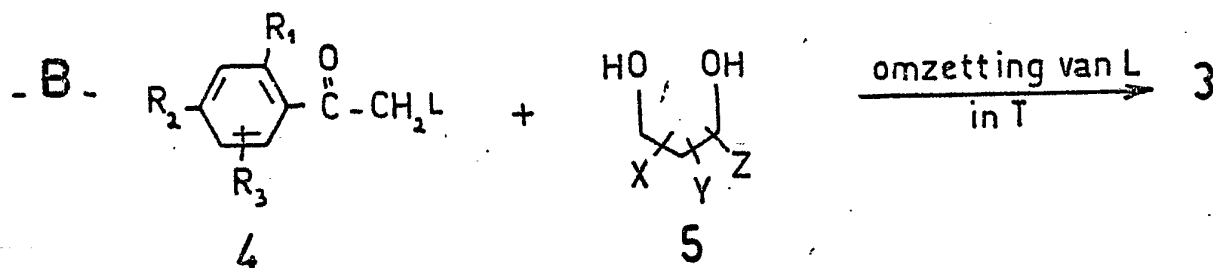
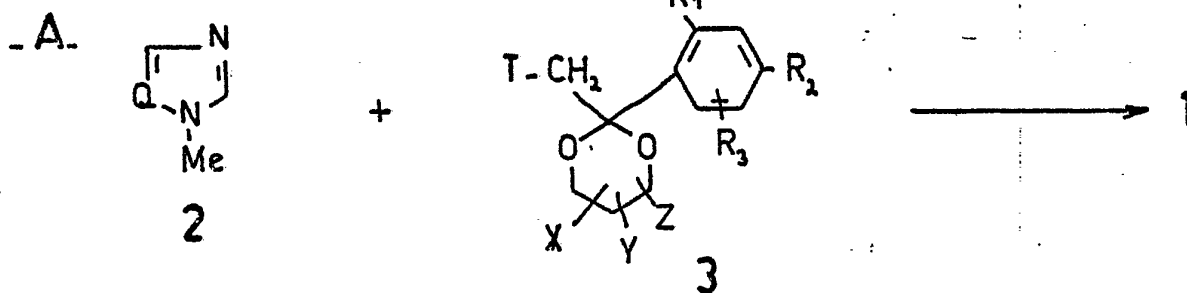
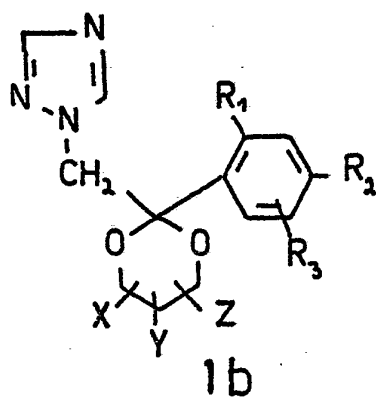
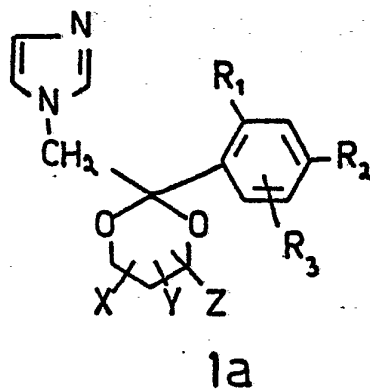
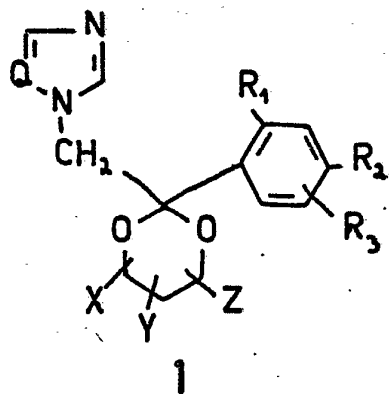
33. Werkwijze voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat men als antifungus verbinding 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4-methyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan gebruikt.

34. Werkwijze voor het bestrijden van fungi volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat men als antifungus verbinding 1- $\overline{2}$ -(2,4-dichloorfenyl)-4,6-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylmethyl- $\overline{7}$ -1H-1,2,4-triazool of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan gebruikt.

35. Werkwijze voor het bereiden van een nieuw 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazool of 1H-1,2,4-triazolderivaat met formule 1, of een fytofarmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout,

metaalzoutcomplex of stereochemisch isomere vorm daarvan, waarin R_1 , R_2 en R_3 ieder onafhankelijk waterstof of halogeen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 en R_3 halogeen is; Q bestaat uit CH of N; en X, Y en Z ieder onafhankelijk waterstof of een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen zijn, vooropgesteld dat tenminste één van de groepen X, Y en Z geen waterstof is, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 2, waarin Q de bovenstaande betekenis heeft, en Me waterstof, een tetra-gesubstitueerd ammoniumion, tri-(alkyl met 1-6 koolstofatomen)-ammonium of een metaalatoom is, laat reageren met een verbinding met formule 3, waarin R_1 , R_2 , R_3 , X, Y en Z de bovenstaande betekenis hebben en T staat voor halogeen, waarbij men de reactie tussen de verbinding met formule 2 en de verbinding met formule 3 uitvoert in een betrekkelijk polair, onder de reactie-omstandigheden inert organisch oplosmiddel bij verhoogde temperatuur, en indien Me waterstof is, de reactie uitvoert in aanwezigheid van een base, en desgewenst de fytofarmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten, metaalzoutcomplexen of stereochemisch isomere vormen van het product bereidt.

36. Nieuwe 1-(2-aryl-1,3-dioxan-2-ylmethyl)-1H-imidazolen en 1H-1,2,4-triazolen, zoals hierin beschreven.



7905687