

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208118

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 07 79
(21) (PV 4748-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 07 78
(8 001/78-2) Švýcarsko

(51) Int. Cl.³

A 01 N 43/64 //
A 01 N 43/00
A 01 N 31/00
A 01 N 33/00

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 05 84

(72) Autor vynálezu

HEERES JAN, VOSSELAAR, BACKX LEO, ARENDONK, VAN LAERHOVEN WILLY, BEERSE
(BELGIE) a STURM ELMAR, AESCH (ŠVÝCARSKO)

(73) Majitel patentu

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., BEERSE (BELGIE)

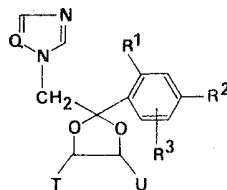
(54) Fungicidní prostředek a způsob výroby účinných látek

1

Vynález se týká nových 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů, substituovaných v polohách 4 a 5 1,3-dioxolanového kruhu, kteréžto sloučeniny mají užitečné antimikrobiální vlastnosti, způsobu výroby těchto látek a fungicidních prostředků, obsahujících zmíněné sloučeniny jako účinné látky.

V americké přihlášce vynálezu č. 732 829, podané 15. října 1976 a v amerických patentních spisech č. 3 575 999 a 4 079 062 je popsána řada 1-(2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů, a řada 1-(2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů, jejichž 1,3-dioxolanový zbytek je substituován jednou alkylovou skupinou nebo dvěma methylovými skupinami. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se však od shora zmíněných sloučenin zásadně liší přítomností buď dvou alkylových skupin, z nichž jedna obsahuje nejméně 2 atomy uhlíku, v polohách 4 a 5 dioxolanového kruhu, nebo přítomností tetramethylenového můstku v těchto polohách.

Vynález popisuje nové deriváty 1-(2-aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů, obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, zahrnující atomy vodíku a halogenů s tím, že alespoň jeden ze symbolů R^1 , R^2 a R^3 představuje atom halogenu,
 Q znamená skupinu CH nebo atom dusíku,
 T představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a
 U znamená ethylovou nebo propylovou skupinu, nebo
 T a U společně tvoří tetramethylenový zbytek, popřípadě substituovaný až dvěma methylenovými skupinami,

a jejich fytofarmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, komplexy se solemi kovů a stereochemicky isomerní formy.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R^1 a R^3 znamenají vždy atom vodíku, chloru nebo bromu a R^2 představuje chlor nebo brom.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená atom chloru a R^1 a R^3 představují atomy vodíku, a ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 znamenají atomy chloru a R^3 představuje atom vodíku.

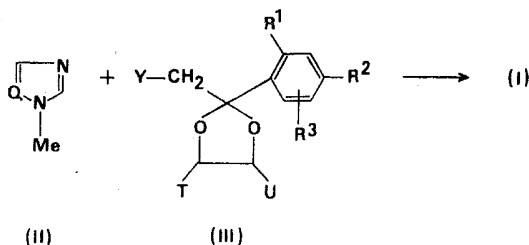
Ještě výhodnějšími sloučeninami, spadajícími do rozsahu vynálezu, jsou ty látky shora uvedeného obecného vzorce I, v němž Q znamená atom dusíku, jakož i ty sloučeniny, v nichž symboly T a U představují tetramethylenový zbytek, výhodně nesubstituovaný tetramethylenový zbytek.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou ty látky obecného vzorce I, ve kterém Q znamená atom dusíku, T a U představují nesubstituovaný tetramethylenový zbytek, R^1 a R^3 znamenají atomy vodíku a R^2 představuje atom chloru, jakož i ty sloučeniny, v nichž Q znamená atom dusíku, T a U představují nesubstituovaný tetramethylenový zbytek, R^1 a R^2 znamenají atomy chloru a R^3 představuje atom vodíku.

Shora používaným výrazem "halogen" se míní fluor, chlor, brom a jod a používaným výrazem "propylová skupina" se míní n-propylová a isopropylová skupina.

Jak již bylo řečeno výše, popisuje vynález rovněž způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, antimikrobiální prostředky, obsahující jako účinnou složku antimikrobiálně účinné sloučeniny obecného vzorce I, a dále způsob léčení chorob rostlin za použití sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I je možno obecně připravit reakcí azolu níže uvedeného obecného vzorce II, v němž Q má shora uvedený význam a Me představuje atom vodíku, tetrasubstituovaný amoniový iont, například tetraalkylamoniovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, trialkylamoniovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části apod., nebo výhodně atom kovu, nejvýhodněji atom alkalického kovu, například sodíku, draslíku apod., s halogenidem níže uvedeného obecného vzorce III, v němž R^1 , R^2 , R^3 , T a U mají shora uvedený význam a Y představuje atom halogenu, s výhodou chloru, bromu nebo jodu. Tuto reakci je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučenincem obecného vzorce III se s výhodou provádí v relativně polárním inertním organickém rozpouštědle, jako například v N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, acetonitrilu, benzonitrilu apod. Tato rozpouštědla je možno používat v kombinaci s dalšími inertními rozpouštědly, jako s alifatickými nebo aromatickými uhlovodíky, například benzenem, methylbenzenem, dimethylbenzenem, hexanem, petroletherem, chlorbenzenem, nitrobenzenem apod. Pokud Y znamená chlor nebo brom, může být výhodně provádět reakci v přítomnosti jodidu alkalického kovu, jako jodidu sodného nebo draselného. Při tomto provedení se zvýší rychlost reakce. Účelně se pracuje při zvýšené teplotě, pohybující se zhruba od 30 do 220 °C, výhodně zhruba od 80 do 170 °C. Reakce se provádí za varu pod zpětným chladičem.

Pokud symbol Me znamená atom vodíku, provádí se reakce v přítomnosti báze. Mezi vhodné použitelné báze náleží kysličníky, hydroxidy, uhličitany a kyselé uhličitany alkalických kovů, jakož i terciární aminy, jako N,N-diethylethanamin, pyridin apod. Vzhledem k bázičkému charakteru azolu obecného vzorce II je možno použít nadbytek tohoto azolu jako promotoru reakce.

V těchto a následujících reakcích je možno reakční produkt izolovat z reakčního prostředí a v případě potřeby dále čistit o sobě známými metodami, jako například extrakcí, triturací, krystalizací, chromatografií apod.

Vhodnými solitvornými kyselinami jsou kyseliny dobře snášené rostlinami a kyselinami fyziologicky snášitelné, jako například anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná, fosfonová, dusičná apod., jakož i organické kyseliny, například kyselina trifluoroctová, trichloroctová, benzensulfonová, methansulfonová apod.

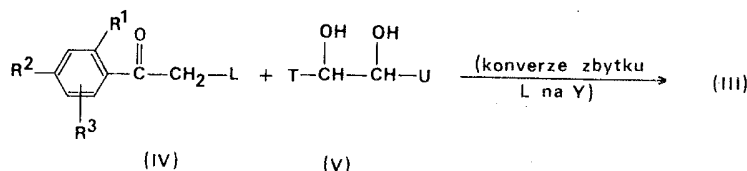
Komplexy sloučenin obecného vzorce I se solemi kovů je možno získat reakcí azolu obecného vzorce I s organickou nebo anorganickou solí kovu, jako například s hydrohalogenidem, dusičnanem, síranem, fosforečnanem, 2,3-dihydroxybutandioátem a podobnou solí mědi, manganu, zinku, železa a podobných přechodových kovů, kteréžto kovy mohou být přítomny v libovolném množství.

Stechiometricky definované komplexy se solemi kovů je možno připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce I rozpustí v rozpouštědle, mísitelném s vodou (například v teplém ethanolu, methanolu, 1,4-dioxanu nebo N,N-dimethylformamidu) a k roztoku se přidá vodný roztok žádané soli kovu, jako například pentahydrátu síranu měďnatého, tetrahydrátu dusičnanu manganatého, hexahydrátu chloridu železitého apod.

Shora uvedený výčet slouží pouze k ilustraci a v žádném směru neomezuje rozsah vynálezu.

Meziprodukty obecného vzorce II, používané při shora popsaných reakcích jako výchozí látky, jsou v daném oboru obecně známé.

Meziprodukty obecného vzorce III je možno připravit metodami známými v daném oboru pro přípravu takovýchto nebo analogických sloučenin, jako například acetalizací příslušného derivátu acetofenonu níže uvedeného obecného vzorce IV příslušným 1,2-diolem níže uvedeného obecného vzorce V, za použití o sobě známého acetalizačního postupu. Tuto reakci je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Ve shora uvedeném reakčním schématu mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , T a U výše zmíněný význam a L představuje atom vodíku nebo zbytek Y. Pokud L znamená atom vodíku, převádí se na atom halogenu o sobě známým halogenačním postupem, a to buď před, během, nebo po acetalizaci.

Acetalizační reakce se jednoduše provádí mícháním a zahřevem reakčních složek ve vhodném inertním rozpouštědle, například v benzenu, methylbenzenu apod., výhodně v přítomnosti katalytického množství vhodné kyseliny, například 4-methylbenzensulfonové kyseliny apod. Nejvýhodnější se reakce provádí za azeotropického oddestilování vody, uvolňující se v průběhu reakce.

Alternativně je možno acetalu obecného vzorce III připravovat z jiných cyklických nebo alifatických acetalů, a to reakcí těchto acetalů s nadbytkem 1,2-diolu obecného vzorce V, odpovídajícího žádanému acetalu. V případě, že T a U představují tetramethylenový zbytek, popřípadě substituovaný až dvěma methylovými substituenty, je možno jako 1,2-diol obecného vzorce V použít odpovídající cis- a trans-1,2-cyklohexandiol, jakož i směsi, obsahující oba tyto isomery, čímž se získají cis- nebo/a trans-formy acetalů obecného vzorce III.

Z obecného vzorce I je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu obsahují v molekule nejméně 3 asymetrické atomy uhlíku, a to uhlíky v polohách 2, 4 a 5 dioxolanového jádra, a že tedy mohou existovat v různých stereochemicky isomerních formách. Do rozsahu vynálezu spadají všechny stereochemicky isomerní formy sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich fytofarmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami a komplexy se solemi kovů.

Diastereomerní racemáty obecného vzorce I je možno separovat běžnými metodami. Mezi vhodné metody, které je možno v daném případě použít, náleží například selektivní krystalizace a chromatografické dělení, například sloupcová chromatografie.

Protože stereochemická konfigurace je již pevně zafixována v meziproduktech obecného vzorce III, je rovněž možné oddělit diastereomerní racemáty již v tomto stupni a z nich pak shora popsaným způsobem připravit odpovídající formy sloučenin obecného vzorce I. Dělení těchto meziproduktů na diastereomerní racemáty je možno uskutečnit běžnými metodami, jako jsou popsány výše pro separaci diastereomerních racemátů sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I mají velmi výhodné spektrum antimikrobiální účinnosti, v důsledku čehož jsou užitečné k ochraně užitkových rostlin, aniž by způsobovaly nějaké nežádoucí vedlejší reakce.

Jako příklady užitkových rostlin, které je možno ošetřovat v souladu s vynálezem, se uvádějí obiloviny, kukuřice, rýže, zelenina, cukrová řepa, sója, podzemnice olejná, ovocné stromy, okrasné rostliny, vinná réva chmel, tykvovitě rostliny (okurky, dýně, melouny), lilkovité rostliny, jako brambory, tabák a rajče, jakož i banány, kakaovník a kaučukovník.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno používat k inhibici nebo potlačování růstu hub na výše zmíněných nebo jim příbuzných rostlinách, nebo na částech těchto rostlin (například na plodech, květech, listech, stoncích či kmenech, hlízách a kořenech), přičemž jsou proti napadení houbou chráněny i nově vyrostlé části ošetřených rostlin. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné proti fytopathogenním houbám, náležejícím do následujících tříd: Ascomycetes (například Erysiphaceae, Fusarium, Venturia, Helminthosporium), Basidiomycetes, jako jsou zejména rzi (například Puccinia), Fungi imperfecti (například Moniliales atd. Cercospora a Botrytis) a Oomycetes náležejícím do třídy Phycomycetes, jako jsou například Phytophthora a Plasmopara. Popisované sloučeniny lze dále použít jako mořidla osiva pro ošetřování semen (například plodů, hlíz, zrní) a sazenic k jejich ochraně před zamořením houbami a proti houbám, vyskytujícím se v půdě.

Plísňe druhů Botrytis (Botrytis cinerea, Botrytis allii) způsobují rozsáhlé ekonomické škody, protože zapříčiňují plísňové choroby vinné révy, jahod, jablek, cibule a jiných druhů ovoce a zeleniny.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno používat buď samostatně, nebo ve směsi s vhodnými nosiči nebo/a přísadami. Vhodné nosiče a přísady mohou být pevné nebo kapalné a jsou v daném oboru běžně známé. Jedná se například o přírodní a regenerované minerální materiály, rozpouštědla, dispergátory, smáčedla, adheziva, zahušťovadla, pojidla nebo strojená hnojiva.

Koncentrace účinné látky v komerčních prostředcích se může pohybovat hruba od 0,1 do 90 %.

K aplikaci je možno sloučeniny obecného vzorce I upravovat, například na následující formy prostředků (u nichž jsou vhodné koncentrace účinné látky uvedeny v závorkách):

pevné prostředky: popraše (do 10 %), granuláty, povlékané granuláty, impregnované granuláty a homogenní granuláty, peletky (od 1 do 80 %);

kapalné prostředky: a) ve vodě dispergovatelné koncentráty, smáčitelné prášky a pasty (25 až 90 % v komerčních preparátech, 0,01 až 15 % v aplikovatelných roztocích), emulgovatelné a rozpustné koncentráty (10 až 50 % v komerčních preparátech, 0,01 až 15 % v aplikovatelných roztocích);
b) roztoky (0,1 až 20 %), aerosoly.

Pokud je to žádoucí, je možno sloučeniny obecného vzorce I k rozšíření spektra účinnosti kombinovat s jinými vhodnými pesticidy, jako fungicidy, baktericidy, insekticidy, akaricidy, herbicidy, regulátory růstu rostlin apod.

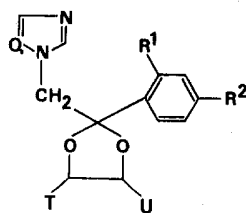
Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

A. Příklady přípravy účinných látek

P ř í k l a d 1

K směsi 86 g (1,3 mol) 85% práškového hydroxidu draselného a 100 g (1,45 mol) 1,2,4-triazolu v 1 000 ml dimethylsulfoxidu se během 8 hodin za míchání a zahřívání na 145 °C pod dusíkem přidá roztok 363 g (1,025 mol) cis/trans-2-brommethyl-2-(2,4-dichlorfenyl)-5-ethyl-4-methyl-1,3-dioxolanu ve 250 ml dimethylsulfoxidu. Po skončeném přidávání se tmavohnědá reakční směs zahřívá za míchání ještě dalších 6 hodin, pak se ochladí, vyjme se 3 litry 1,1'-oxybisethanu a 6 litry vody, směs se protřepe a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje do neutrální reakce, vysuší se a po filtraci se odpaří. Získá se velmi viskózní hnědý olejovitý zbytek, který po destilaci za sníženého tlaku poskytne 271 g (77,3 %) velmi viskózního žlutého oleje o teplotě varu 136 až 152 °C/0,4 Pa, který stáním zkrystaluje. Po trojnásobném následujícím překrystalování ze směsi 2,2'-oxybispropanu a hexanu se získá bílý krystalický [2-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethyl-5-methyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazol o teplotě tání 109 až 113 °C.

Analogickým způsobem se připraví rovněž sloučeniny shrnuté do následujícího přehledu:



sloučenina číslo	Q	R ¹	R ²	T	U	isomerie v polohách	sól	teplota tání (°C)
1.1	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	-	81,1
1.2	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis/trans	-	109 až 113
1.3	N	H	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis/trans	HNO ₃	-
1.4	N	Cl	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	cis/trans	HNO ₃	146,6
1.5	N	H	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	cis/trans	-	-
1.6	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	HNO ₃	160,9
1.7	N	H	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	-	-
1.8	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	cis	HCl	-
1.9	N	H	Cl	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	cis	-	-
1.10	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	CuCl ₂	-
1.11	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	Mn(NO ₃) ₂	-
1.12	N	Cl	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	cis	ZnCl ₂	-
1.13	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	ZnCl ₂	-
1.14	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	Mn(NO ₃) ₂	-
1.15	N	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis/trans	FeCl ₃	-
1.16	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	CuCl ₂	-
1.17	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	ZnCl ₂	-
1.18	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	FeCl ₃	-
1.19	N	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis/trans	CuCl ₂	-
1.20	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	-	olej
1.21	CH	H	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis/trans	-	viskózní látko
1.22	CH	Cl	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	cis	HNO ₃	-
1.23	CH	H	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	-	-
1.24	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	H ₂ SO ₄	-
1.25	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	nC ₃ H ₇	cis/trans	-	viskózní látko
1.26	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	(COOH) ₂	-
1.27	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	FeCl ₃	-
1.28	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	CuCl ₂	-
1.29	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	CuCl ₂	-
1.30	CH	Cl	Cl	CH ₃	nC ₃ H ₇	cis	CuCl ₂	-
1.31	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis	Mn(NO ₃) ₂	-
1.32	CH	Cl	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	cis/trans	CuCl ₂	-
1.33	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	Mn(NO ₃) ₂	-
1.34	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis	ZnCl ₂	-
1.35	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis/trans	CuCl ₂	-
1.36	CH	Cl	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	cis/trans	-	olej

P ř í k l a d 2

Roztok 27 g (0,1 mol) 2,4-dichlorfenacylbromidu, 17,5 g (0,15 mol) technického 1,2-cyklohexandiolu (cis-trans-isomery) a 0,5 g 4-methylbenzensulfonové kyseliny ve 200 ml methylbenzenu se 8 hodin vaří pod zpětným chladičem opatřeným odlučovačem vody. Po ochlazení

se výsledný roztok promyje vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného a odpaří se. Odpařením nadbytku 2,4-dichlorfenacylbromidu za sníženého tlaku (1,3 Pa) na olejové lázni o teplotě 150 °C se získá 30 g viskózního oleje, obsahujícího převážně cis-isomer 2-(bromethyl)-2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxolu.

K směsi 11 g (0,1 mol) terc.butoxidu draselného a 7 g (0,1 mol) 1,2,4-triazolu v dimethylformamidu se za míchání a zahřívání na 130 °C přidá 30 g (0,082 mol) 2-(bromethyl)-2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxolu. Po skončení přidávání se reakční směs ještě dalších 20 hodin míchá při teplotě 130 až 140 °C, načež se dimethylformamid odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou a roztok se extrahuje směsí 1,1'-oxybisethanu a ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí a po vysušení se odpaří. Získá se 25 g viskózního pryskyřičnatého zbytku, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla.

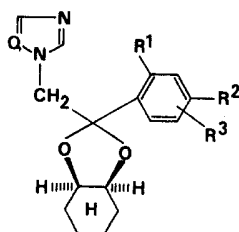
Čisté frakce se spojí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 12 g žlutého pryskyřičnatého odparku, tvořeného podle analytických a spektroskopických údajů [2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazolem.

Příklad 3

A. Analogickým postupem jako v první části příkladu 2 se náhradou technického 1,2-cyklohexandiolu (cis+trans-isomery) trans-1,2-cyklohexandiolem získá trans-[2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol ve formě viskózního oleje.

B. 5 g (0,072 mol) 1,2,4-triazolu a 4 g čistého hydroxidu draselného se 1 hodinu zahřívá v absolutním ethanolu k varu pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku a vzniklá draselná sůl 1,2,4-triazolu se vyjme 200 ml dimethylsulfoxidu. Po přidání 18,5 g (0,05 mol) trans-[2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazolu se reakční směs 8 hodin míchá za zahřívání na 140 °C, pak se ochladí a zředí 1 litrem vody. Vodný roztok se několikrát extrahuje 1,1'-oxybisethanem, organické vrstvy se oddělí, spojí a vysuší. K extraktu se za míchání přidají 4 ml 65% kyseliny dusičné, přičemž se vyloučí bílé krystaly. Odfiltrováním těchto krystalů se získá 15 g trans-[2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-nitrátu o teplotě tání 153 až 155 °C.

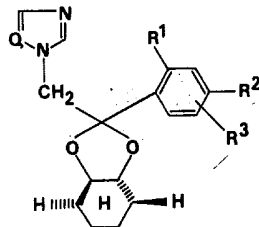
Analogickým způsobem se připraví následující cis-ketaly:



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	Q	sůl/báze	teplota tání (°C)
2.1	Cl	Cl	H	CH	-	viskózní látka
2.2	H	Cl	H	CH	-	-
2.3	H	Br	H	CH	-	-
2.4	Cl	H	Cl	CH	-	-
2.5	Cl	Cl	H	N	-	viskózní látka
2.6	H	Cl	H	N	-	-
2.7	Br	Br	H	N	-	-
2.8	Cl	Cl	5-Cl	N	-	-

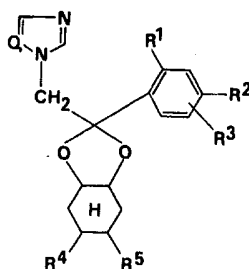
sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	Q	sůl/báze	teplota tání (°C)
2.9	Cl	Cl	H	CH	CuCl ₂	-
2.10	Cl	Cl	H	N	CuCl ₂	-
2.11	Cl	Cl	H	CH	Mn(NO ₃) ₂	-
2.12	Cl	Cl	H	N	Mn(NO ₃) ₂	-

Analogickým postupem se připraví následující trans-ketaly.



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	Q	sůl	teplota tání (°C)
2.13	Cl	Cl	H	CH	HNO ₃	185 až 190 (Z)
2.14	H	Cl	H	CH	-	
2.15	Cl	Cl	H	N	HNO ₃	153 až 155 (Z)
2.16	H	Cl	H	N	-	
2.17	Cl	Cl	5-Cl	N	-	
2.18	Cl	Cl	H	CH	CuCl ₂	
2.19	Cl	Cl	H	CH	Mn(NO ₃) ₂	
2.20	Cl	Cl	H	N	CuCl ₂	
2.21	Cl	Cl	H	N	Mn(NO ₃) ₂	

Analogickým způsobem se připraví rovněž následující směsi cis- a trans-ketalu:



sloučenina číslo	R ¹	R ²	R ³	Q	R ⁴	R ⁵	sůl/báze	teplota tání (°C)
2.22	Cl	Cl	H	N	CH ₃	H	-	viskózní olej

B. Příklady složení a přípravy prostředků

P ř í k l a d 4

Popraš

K přípravě a) 5% a b) 2% popraše se používají následující složky:

- a) 5 dílů účinné látky,
95 dílů mastku;
- b) 2 díly účinné látky,
1 díl vysoce dispergované kyseliny křemičité a
97 dílů mastku.

Účinná látka se smísí s nosnými látkami a směs se rozemele. Získaný preparát je možno zpracovat na popraš vhodnou k přímé aplikaci.

P ř í k l a d 5

Granulát

K přípravě 5% granulátu se používají následující složky:

- 5 dílů účinné látky,
- 0,25 dílu epichlorhydrinu,
- 0,25 dílu cetyl-polyglykoetheru,
- 3,25 dílu polyethylenglykolu a
- 91 dílů kaolinu (velikost částic 0,3 až 0,8 mm).

Účinná látka se smísí s epichlorhydrinem, směs se rozpustí v 6 dílech 2-propanonu, načež se přidá polyethylenglykol a cetyl-polyglykoether. Výsledný roztok se nastříká na kaolin a 2-propanon se odpaří ve vakuu.

Takto připravený mikrogranulát se výhodně používá k potírání půdních hub.

P ř í k l a d 6

Smáččitelný prášek

K přípravě a) 70%, b) 40%, c) a d) 25% a e) 10% smáččitelného prášku se používají následující složky:

- a) 70 dílů účinné látky,
5 dílů natrium-dibutyl-naftalensulfonátu,
3 díly kondenzačního produktu naftalensulfonové kyseliny, fenolsulfonové kyseliny
a formaldehydu (3:2:1),
10 dílů kaolinu,
12 dílů křídý;
- b) 40 dílů účinné látky,
5 dílů natrium-ligninsulfonátu,
1 díl sodné soli dibutyl-naftalensulfonové kyseliny,
54 díly kyseliny křemičité;
- c) 25 dílů účinné látky,
4,5 dílu ligninsulfonátu vápenatého,
1,9 dílu směsi křídý a hydroxyethylcelulózy (1:1),
1,5 dílu natrium-dibutyl-naftalensulfonátu,
19,5 dílu kyseliny křemičité,
19,5 dílu křídý
28,1 dílu kaolinu;

- d) 25 dílů účinné látky,
 2,5 dílu isooktylfenoxy-polyethylenethanolu,
 1,7 dílu směsi křídly a hydroxyethylcelulózy (1:1),
 8,3 dílu křemičitanu sodnohlinitého,
 16,5 dílu křemeliny,
 46 dílů kaolinu;
- e) 10 dílů účinné látky,
 3 díly směsi sodných solí nasycených sulfatovaných mastných alkoholů,
 5 dílů kondenzačního produktu naftalensulfonové kyseliny s formaldehydem a
 82 dílů kaolinu.

Účinná látka se důkladně smísí s dalšími pomocnými látkami ve vhodné míchačce a směs se ve vhodném mlecím zařízení rozemele. Získá se smáčitelný prášek s vynikající smáčitelností a suspenzační schopností. Tento prášek je možno ředit vodou na suspenzi o žádané koncentraci, která se používá zejména k aplikaci na list.

P ř í k l a d 7

Emulgovatelný koncentrát

K přípravě 25% emulgovatelného koncentrátu se používají následující složky:

- 25 dílů účinné látky,
 2,5 dílu epoxidovaného rostlinného oleje,
 10 dílů směsi alkylarylsulfonátu a polyglykoetheru mastného alkoholu,
 5 dílů dimethylformamidu a
 57,5 dílu dimethylbenzenu.

Zředěním tohoto koncentrátu vodou je možno připravovat emulze o žádané koncentraci, které jsou zvláště vhodné k aplikaci na list.

C. Příklady biologické účinnosti

P ř í k l a d 8

Účinnost proti *Cercospora personata* (= *Cercospora arachidicola*) (cerkosporióza) na rostlinách podzemnice olejné

3 týdny staré rostliny podzemnice olejné se ošetří postřikem, obsahujícím 0,02 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Zhruba po 12 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí konidií houby. Zamořené rostliny se inkubují cca 24 hodiny při teplotě 22 °C a vysoké relativní vlhkosti vzduchu (vyšší než 90 %), načež se přemístí do skleníků. Zamoření houbou se vyhodnocuje dvanáctý den po infikaci, a to na základě počtu a rozsahu skvrn na rostlinách. V porovnání s neošetřenými rostlinami dochází na rostlinách ošetřených sloučeninou obecného vzorce I pouze k omezenému růstu nebo k vůbec žádnému růstu houby.

Sloučeniny 1.1, 1.2, 1.6, 1.10, 1.11, 1.13 až 1.19 a 2.5 inhibují růst houby v koncentraci 0,002 %.

P ř í k l a d 9

Účinnosti proti *Puccinia graminis* (rez travní) na pšenici

a) Residuálně protektivní účinek

Rostliny pšenice se ze 6 dnů po zasetí postřikají preparátem obsahujícím 0,06 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Po 24 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí uredospor houby. Po čtyřicetiosmihodinové inkubaci při relativní vlhkosti vzduchu 95 až 100 % a při teplotě cca 20 °C se rostliny dále uchovávají ve skleníku při teplotě zhruba 22 °C. Za 12 dnů po infekci se vyhodnotí vývoj kupek rzi. Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při tomto testu silnou fungicidní účinnost. Sloučeniny č. 2.5 a 2.15 inhibují růst houby dokonce již v koncentraci 0,006 %.

b) Systemický účinek

Rostliny pšenice se 5 dnů po zasetí postřikají preparátem, obsahujícím 0,006 % účinné látky (množství postřiku se volí úměrně objemu půdy), připraveným ze smáčitelného prášku. Po 3 dnech se ošetřené rostliny infikují suspenzí uredospor houby. Po čtyřicetiosmihodinové inkubaci při relativní vlhkosti vzduchu 95 až 100 % a teplotě cca 20 °C se rostliny dále uchovávají ve skleníku při teplotě zhruba 22 °C. Vývoj kupek rzi se vyhodnocuje za 12 dnů po infekci.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při tomto testu silnou fungicidní účinnost. Sloučeniny č. 1.1, 1.2, 1.6, 1.10, 1.11, 2.5, 2.15 a 2.22 inhibují růst houby úplně, sloučeniny č. 2.5 a 2.15 inhibují růst houby v koncentraci 0,0006 % (vztaženo na objem půdy).

P ř í k l a d 10

Residuálně protektivní účinek proti *Ventaria inaequalis* (strupovitost jabloní) na jablonových semenáčcích

Jablonové semenáčky o výšce 10 až 20 cm se postřikají preparátem, obsahujícím 0,06 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Po 24 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí konidií houby. Rostliny se nejprve inkubují při relativní vlhkosti 90 až 100 % a pak se 10 dnů uchovávají ve skleníku při teplotě 20 až 24 °C. Za 15 dnů po infekci se vyhodnotí rozsah choroby.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při tomto testu silnou fungicidní účinnost. Sloučeniny č. 1.1, 1.2, 1.6, 1.10, 1.11, 2.22 a další inhibují růst houby při koncentraci 0,006 %, sloučeniny č. 2.5 a 2.15 dokonce již po koncentraci 0,0006 %.

P ř í k l a d 11

Residuálně protektivní účinek proti *Podosphaera leucotricha* (padlí jablonové) na jablonových semenáčcích

Jablonové semenáčky o výšce 15 cm se postřikají preparátem, obsahujícím 0,06 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Po 24 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí konidií houby a infikované rostliny se uchovávají ve skleníku při 70% relativní vlhkosti vzduchu a teplotě 20 °C. Rozsah choroby se vyhodnocuje za 12 dnů po infekci.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují při tomto testu silnou fungicidní účinnost. Sloučeniny č. 1.1, 1.2, 1.6, 1.10, 1.11, 2.5, 2.15 a další inhibují růst houby při koncentraci 0,006 %.

P ř í k l a d 12

Účinnost proti *Erysiphe graminis* (padlí travní) na ječmeni

a) Residuálně protektivní účinek

Rostliny ječmene o výšce cca 8 cm se postřikají preparátem, obsahujícím 0,02 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Po 3 až 4 hodinách se ošetřené rostliny popráší konidii houby. Infikované rostliny ječmene se pak umístí do skleníku s teplotou cca 22 °C a rozsah choroby se vyhodnocuje za 10 dnů po infekci.

b) Systemický účinek

Postřikem, obsahujícím 0,006 % účinné látky (množství účinné látky odpovídá objemu půdy), připraveným ze smáčitelného prášku, se ošetří rostliny ječmene vysoké zhruba 8 cm, přičemž se dbá na to, aby nadzemní části rostlin se nedostaly do styku s postřikem. Po 48 hodinách se ošetřené rostliny popráší konidii houby. Infikované rostliny ječmene se dále uchovávají ve skleníku při teplotě 22 °C, přičemž rozsah choroby se vyhodnocuje za 10 dnů.

Při pokusech a) a b) sloučeniny obecného vzorce I úplně inhibují růst houby. Sloučeniny č. 1.1 až 1.4, 1.6, 1.8, 1.10 až 1.19, 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.9, 2.10, 2.13, 2.15, 2.18 a 2.22 inhibují růst houby při pokusu a) dokonce již v koncentraci 0,002 %. Sloučeniny č. 1.1 a 1.2 inhibují růst houby při pokusu b) již v koncentraci 0,002 %, sloučeniny č. 2.5 a 2.15 již v koncentracích 0,0002 %.

P ř í k l a d 13

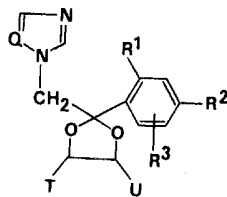
Účinnost proti *Botrytis cinerea* (plíseň šedá) na bobu obecném

Rostliny bobu obecného, vysoké cca 10 cm, se postřikají preparátem, obsahujícím 0,02 % účinné látky, připraveným ze smáčitelného prášku. Po 48 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí konidií houby. Po třídenní inkubaci při 95 až 100% relativní vlhkosti vzduchu a teplotě 21 °C se vyhodnotí rozsah choroby.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I úplně inhibují růst hub. Sloučeniny č. 1.1, 1.2, 1.4, 1.6, 2.1 a 2.13 vykazují totální účinnost již při koncentraci 0,006 %.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje inertní nosič a jeho účinnou složku antifungálně účinné množství azolového derivátu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atomy vodíku a halogenů s tím, že alespoň jeden ze symbolů R^1 , R^2 a R^3 představuje atom halogenu, znamená skupinu CH nebo atom dusíku,
Q představuje methylovou nebo ethylovou skupinu a
T

U znamená ethylovou nebo propylovou skupinu, nebo
 T a U společně tvoří tetramethylenový zbytek, popřípadě substituovaný až dvěma
 methylovými skupinami,
 nebo/a jeho fytofarmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, komplexu se solí kovu
 nebo stereochemicky isomerní formy.

2. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje slouče-
 ninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , R^2 , R^3 a Q mají význam jako v bodu 1,

T představuje skupinu methylovou nebo ethylovou,
 U znamená ethylovou nebo propylovou skupinu,
 nebo/a její fytofarmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, komplex se solí kovu
 nebo stereochemicky isomerní formu.

3. Prostředek podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje
 sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^3 znamenají atomy vodíku,
 chloru nebo bromu a R^2 představuje atom chloru nebo bromu.

4. Prostředek podle bodu 3, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slou-
 čeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^3 znamenají atomy vodíku a
 R^2 představuje atom chloru.

5. Prostředek podle bodu 3, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slou-
 čeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají atomy chloru a R^3
 představuje atom vodíku.

6. Prostředek podle bodu 4, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slouče-
 ninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Q znamená atom dusíku.

7. Prostředek podle bodu 5, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slouče-
 ninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Q znamená atom dusíku.

8. Prostředek podle bodu 6, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slouče-
 ninu obecného vzorce I, ve kterém T a U představují popřípadě substituovaný tetramethyle-
 nový zbytek.

9. Prostředek podle bodu 7, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slou-
 čeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém T a U představují popřípadě substitu-
 ováný tetramethylenový zbytek.

10. Prostředek podle bodu 8, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slou-
 čeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém T a U představuje nesubstituovaný
 tetramethylenový zbytek.

11. Prostředek podle bodu 9, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje slou-
 čeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém T a U představují nesubstituovaný
 tetramethylenový zbytek.

12. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje inertní nosič a jako
 účinnou složku antifungálně účinné množství látky vybrané ze skupiny zahrnující [2-(2,4-
 -dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol a jeho fytofarmaceuticky
 upotřebitelné adiční soli s kyselinami, komplexy se solemi kovů a stereochemicky isomerní
 formy.

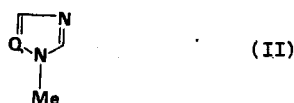
13. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje inertní nosič a jako
 účinnou složku antifungálně účinné množství látky vybrané ze skupiny zahrnující trans-

-[2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol a jeho fytofarmaceuticky upotřebitelné soli s kyselinami, komplexy se solemi kovů a stereochemicky isomerní formy.

14. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje inertní nosič a jako účinnou složku antifungálně účinné množství látky vybrané ze skupiny zahrnující cis-[2-(2,4-dichlorfenyl)hexahydrobenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol a jeho fytofarmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, komplexy se solemi kovů a stereochemicky isomerní formy.

15. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje inertní nosič a jako účinnou složku antifungálně účinné množství látky vybrané ze skupiny zahrnující [2-(2,4-dichlorfenyl)-4-ethyl-hexahydro-5-methylbenzodioxol-2-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazol a jeho fytofarmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, komplexy se solemi kovů a stereochemicky isomerní formy.

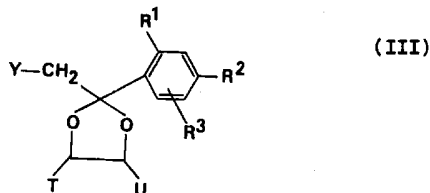
16. Způsob výroby účinných látek podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

Q má shora uvedený význam a

Me představuje atom vodíku, tetrasubstituovaný amoniový iont, trialkylamoniový zbytek, v němž každá alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom kovu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

Y znamená atom halogenu a

zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, v relativně polárním inertním organickém rozpouštědle při zvýšené teplotě, přičemž v případě, že Me znamená atom vodíku, se reakce provádí v přítomnosti báze, načež se popřípadě získaný produkt převede na fytofarmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, komplex se solí kovu nebo stereochemicky isomerní formy.